

**Computerassistierte Diagnostik (CAD) in der Mammographie –  
Prospektive Studie zum Diagnostischen Potential  
im Vergleich zur Mammographie/ MR-Mammographie  
des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
(1997-2002)**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr.med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von  
Karsten Koch  
geboren am 12. September 1971 in Pößneck

**Gutachter:**

**1.** .....

**2.** .....

**3.** .....

**TAG DER ÖFFENTLICHEN VERTEIDIGUNG: .....**

## INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
1 Einführung.....	1
1.1 Das Mammakarzinom .....	1
1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	1
1.1.2 Symptomatik .....	2
1.1.3 Histopathologie und Prognostik .....	3
1.1.3.1 Nicht-invasive Karzinome .....	5
1.1.3.2 Invasive Karzinome .....	5
1.1.3.3 Prognose .....	5
1.1.4 Abgrenzung zu gutartigen Veränderungen .....	6
1.2 Diagnostik .....	7
1.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung .....	7
1.2.2 Mammographie .....	8
1.2.3 Ultraschall .....	11
1.2.4 Magnetresonanzmammographie (MR-Mammographie) .....	12
1.2.5 Biopsie .....	13
1.2.6 Computerunterstützte Diagnostik (CAD).....	14
1.3 Die Brustkrebsfrüherkennung .....	15
2 Zielsetzung und Fragestellung .....	17
3 Material und Methoden.....	19
3.1 Patientenkollektiv .....	19
3.2 Methodik .....	21
3.2.1 CAD-System „ImageChecker M1000“ .....	23
3.2.2 Detektionskriterien .....	26
3.2.2.1 Mikrokalzifikationen .....	27
3.2.2.2 Suspekte Verdichtungen .....	28
3.3 Bildanalyse und Datenauswertung .....	30
4 Ergebnisse .....	35
4.1 Patientenkollektiv .....	35
4.2 Histologisch gesicherte Läsionen .....	35
4.3 Analyse und Vergleich der verwendeten Untersuchungsverfahren .....	37
4.4 Ergebnisse der CAD-Analyse .....	40
4.4.1 Korrekt erkannte Karzinome .....	40
4.4.2 Nicht erkannte Karzinome.....	41
4.4.3 Korrekt und nicht korrekt gesetzte sowie fehlende Markierungen.....	41
4.4.4 Morphologisches Korrelat nicht korrekt gesetzter und fehlende Markierungen .....	43

4.4.5	ROC-Analyse .....	47
4.4.6	FROC-Analyse .....	48
	Aufteilung gesetzter Marker .....	48
4.5	Erkennung von suspekten Läsionen und Verbesserung der Detektionsrate .....	51
4.6	Einbindung des CAD-Systems in klinische Routine und Screeningmammographie .....	52
5	Diskussion .....	54
5.1	Material und Methoden .....	54
5.2	Ergebnisse .....	56
5.2.1	Analyse der Systemdaten der Malignomdetektion anhand von Mikrokalzifikationen und Verdichtungen .....	57
5.2.2	ROC/ FROC .....	60
5.3	Eingliederung in die Screeningmammographie .....	64
6	Zusammenfassung .....	67
	Literaturverzeichnis .....	69
	Ehrenwörtliche Erklärung .....	80
	Lebenslauf .....	81
	Danksagung .....	82

## Abkürzungsverzeichnis

Intraduktales Carcinoma in situ .....	DCIS
Lobuläres Carcinoma in situ .....	LCIS
Magnetresonanzmammographie .....	MR-Mammographie, MRT
Computerunterstütztes Diagnosesystem .....	CAD-System
Computerunterstützte Diagnose .....	CAD
Breast Imaging Reporting and Data System .....	BIRADS
Falsch-negativ .....	FN
Falsch-positiv .....	FP
Richtig-positiv .....	RP
Richtig-negativ .....	RN
receiver operating characteristics .....	ROC
free-response receiver operating characteristics .....	FROC
Positiver Vorhersagewert der Markierungen .....	PPV <sub>Mark</sub>
Mammographie .....	Ma
Alternative FROC .....	AFROC
Free-response Forced Error .....	FFE
Lichtpunkte .....	LP

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Histologien der Brustkrebs-Patientinnen in den USA [4] .....	3
Tabelle 2:	WHO-Klassifikation des Mammakarzinoms [12] .....	4
Tabelle 3:	Formen der Mastopathie [20] .....	7
Tabelle 4:	Karzinomhäufigkeit bei Biopsie einer nicht tastbaren, mammographischen Läsion in Abhängigkeit vom mammographischen Befund [47] .....	10
Tabelle 5:	Einschlusskriterien zur Aufnahme in die Studie, welche an die Patientinnen gestellt wurden .....	20
Tabelle 6:	Technische Standards der MR-Mammographie, Klinik für Interventionelle und Diagnostische Radiologie, FSU Jena.....	23
Tabelle 7:	Systemcharakteristika des CAD-Systems .....	26
Tabelle 8:	Histologische Diagnose der aufgetretenen Tumoren (n=15) im Screeningkollektiv .....	36
Tabelle 9:	Darstellung der Befunde für die Untersuchungsverfahren bei Mammae mit Karzinom (n=15).....	37
Tabelle 10:	Darstellung der Befunde für die Untersuchungsverfahren bei Mammae ohne Karzinom (n=160).....	39
Tabelle 11:	Histologische Diagnose und Tumorgroße der detektierten/ aufgetretenen malignen Tumoren im Screeningkollektiv.....	41
Tabelle 12:	Absolute Anzahl der vom CAD-System gesetzten Marker sowie der fehlenden Markierungen für Mikrokalzifikationen und maligne Verdichtungsherde.....	42
Tabelle 13:	Einstufung der Mammae nach den gesetzten Markierungen sowie Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert in der ROC-Analyse .....	47
Tabelle 14:	Verteilung der durch das CAD-System gesetzten Markierungen nach ihrer Dignität .....	48
Tabelle 15:	Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert für die Teilkollektive n mit eindeutiger Zuweisung .....	49
Tabelle 16:	Wert der aufgetretenen positiven Vorhersagewerte $PPV_{\text{Mark}}$ für die Mammae mit Markerkombination .....	49

Tabelle 17:	Darstellung der Sensitivität für unterschiedliche positive Vorhersagewerte der Markierungen ( $PPV_{\text{Mark}}$ ) für maligne Mikrokalzifikationen .....	50
Tabelle 18:	Darstellung der Sensitivität für unterschiedliche positive Vorhersagewerte der Markierungen ( $PPV_{\text{Mark}}$ ) bei malignen Verdichtungen .....	50

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung des Mammakarzinoms bei Erstdiagnose [4] .....	1
Abbildung 2: Altersverteilung der 100 an der Studie teilnehmenden Patientinnen .....	21
Abbildung 3: Das CAD-System „ImageChecker M1000“ und seine Komponenten .....	25
Abbildung 4: Markierung von sternförmigen Verdichtungen [104] .....	29
Abbildung 5: Beispiele für die Identifikation als Karzinom durch das CAD-System .....	30
Abbildung 6: Darstellung suspekter und nicht suspekter Befunde anhand der Markierungen bei Mammae mit Karzinom (n=15) .....	38
Abbildung 7: Darstellung suspekter und nicht suspekter Befunde anhand der Markierungen bei Mammae ohne Karzinom (n=160) .....	39
Abbildung 8: Prozentualer Anteil korrekt und nicht korrekt gesetzter Markierungen durch das CAD-System bei Mikrokalzifikationen und Verdichtungsherden. ....	43
Abbildung 9: Röntgenmorphologisches Korrelat der durch das CAD-System nicht korrekt gesetzten Markierungen (n=41) bei Mikrokalzifikationen .....	44
Abbildung 10: Beispiele für falsch-positive Markierungen des CAD-Systems bei Mikrokalzifikationen .....	45
Abbildung 11: Röntgenmorphologisches Korrelat der durch das CAD-System nicht korrekt gesetzten Markierungen (n=244) bei malignen Verdichtungen .....	46
Abbildung 12: Beispiele für falsch-positive Markierungen des CAD-Systems bei Verdichtungen .....	46
Abbildung 13: Darstellung der Sensitivität in Abhängigkeit vom positiven Vorhersagewert der Markierungen in der FROC-Analyse .....	51



## 1 Einführung

### 1.1 Das Mammakarzinom

#### 1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

In den westlichen Industrieländern ist das Mammakarzinom der häufigste maligne Tumor der Frau. Der Anteil an der Gesamtzahl der Krebserkrankungen der Frau weltweit beträgt etwa 21% [1]. In Deutschland schätzt man die Zahl an Neuerkrankungen auf etwa 40000 pro Jahr [2]. Die Inzidenzrate ist steigend und die kumulative Inzidenz bei Frauen bis zum 74. Lebensjahr wird mit 8% angegeben [2]. Die Zahl der Todesfälle je 100000 Frauen in der Bundesrepublik Deutschland belief sich 1990 auf etwa 45 und ist derzeit immer noch steigend [3].

Das Auftreten des Mammakarzinoms nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Der Altersgipfel liegt bei 60-70 Jahren. Mehr als 90% der an Brustkrebs Erkrankten sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose älter als 40 Jahre (Abbildung 1). Bei Frauen der Altersgruppe zwischen 35 und 55 Jahren gilt das Mammakarzinom als die häufigste Einzeltodesursache [4].

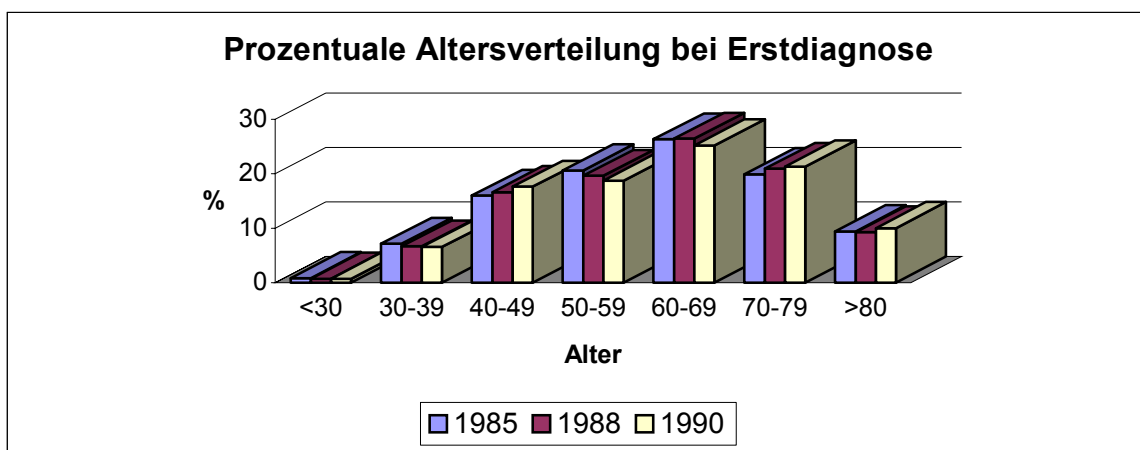


Abbildung 1: Altersverteilung des Mammakarzinoms bei Erstdiagnose, USA 1990, nach [4]

Für die Genese werden viele Faktoren diskutiert. In einigen Fällen gilt eine genetische Mutation als nachgewiesen. So wird eine Veränderung des BRCA 1-Gens (breast cancer gen 1) für die Entstehung des Brustkrebses angenommen

[5, 6]. Gehäuft tritt das Mammakarzinom bei jungen Frauen auf, wenn das Tumorsuppressorgen p 53 verändert ist.

Bei Frauen, welche mit Mammakarzinom-Patientinnen ersten Grades (Schwester, Mutter) verwandt sind, kommt der Tumor 2-5 mal häufiger vor. Man geht davon aus, dass es sich in etwa 4-5% der Karzinomfälle um eine familiäre Form der Erkrankung handelt [5].

Patientinnen mit einer frühen Menarche, einer späten Menopause, Nulliparität oder später Erstparität, erhöhtem Alkohol- und Fettkonsum sowie einer erhöhten Strahlenbelastung werden ebenfalls mit einem erhöhten Krankheitsrisiko in Verbindung gebracht [7-9].

Des Weiteren ist die Inzidenz des Mammakarzinoms von ethnischen und sozialgesellschaftlichen Aspekten abhängig. So erkrankten Frauen in Asien deutlich seltener an Brustkrebs als in Europa oder Nordamerika [9].

### **1.1.2 Symptomatik**

Das Mammakarzinom kann durch eine vielfältige Symptomatik auf sich aufmerksam machen. Häufigste Zeichen sind schmerzlose, derbe Knoten (73,5%), schmerzhafte Knoten (6,1%), Sekretion der Mamille (4,4%), Einziehung der Brustwarze (2,9%) sowie lokale Ödeme (1,3%) [10]. In der Regel treten diese Symptome auf, wenn es sich bereits um ein fortgeschrittenes Karzinom handelt.

Frühsymptome sind verdächtige Tastbefunde, Hauteinziehungen, Unverschieblichkeit über einer Verhärtung und Grobporigkeit, welche bei der regelmäßigen Selbstuntersuchung der Brust oder im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen auffallen [3].

Die Metastasierung erfolgt bereits frühzeitig lymphogen. In 60% der diagnostizierten Mammakarzinome mit einer Größe bis zu 2 Zentimetern lassen sich bereits in der Axilla Lymphknotenmetastasen nachweisen [3].

### 1.1.3 Histopathologie und Prognostik

Die Prognose steht im festen Zusammenhang mit dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose und ist von der Art des Mammakarzinoms abhängig. Neben den in der TNM-Klassifikation erfassten Kriterien sind die Morphologie und die Art der Steroidrezeptoren als klassische Prognosefaktoren zu erwähnen [11]. Als neuere Prognosefaktoren gelten tumorassoziierte Proteasen, Proliferationsrate und Zellploidie, Angiogenese, Epidermal Growth Factor Receptor (EGF-R), HER-2/neu-Onkogen / c-erb-B2-Onkoprotein, P53-Gen Mutation / Pab1801-Antikörper. Entsprechend der WHO-Klassifikation unterscheidet man non-invasive von invasiven Tumoren [12], welche in Untergruppen weiter spezifiziert werden können (Tabelle 2). Die invasiven Karzinome sind mit etwa 90% der am häufigsten anzutreffende Karzinomtyp (Tabelle 1) [4].

Tabelle 1: Histologien der Brustkrebs-Patientinnen in den USA in den Jahren 1985, 1988, 1990 [4]

Histologie	1985	1988	1990
Carcinoma in situ	7,1%	10,6%	11,0%
Invasives Karzinom	92,9%	89,4%	89,0%
Gesamt	100%	100%	100%
Anzahl der Fälle	34037	44234	66780

Tabelle 2: WHO-Klassifikation des Mammakarzinoms [12]

<b>WHO-Klassifikation der histologischen Subtypen des Mammakarzinoms:</b>	
1. Nicht-invasiv	
a) Intraduktales Karzinom (DCIS)	
- Papillär	
- Kribriform	
- Solide	
- Komedoartig	
b) Carcinoma lobulare in situ (LCIS)	
2. Invasiv	
a) Invasives duktales Karzinom (*NOS)	
b) Invasives duktales Karzinom mit überwiegender intraduktaler Komponente	
c) Invasives lobuläres Karzinom	
d) Muzinöses Karzinom	
e) Medulläres Karzinom	
f) Papilläres Karzinom	
g) Tubuläres Karzinom	
h) Adenoid-zystisches Karzinom	
i) Sezernierendes (juveniles) Karzinom	
j) Apokrines Karzinom	
k) Karzinom mit Metaplasie	
l) Sonstige	
3. Paget-Karzinom (Sonderform des duktales Karzinoms)	

\*NOS= "not otherwise specified"

### **1.1.3.1 Nicht-invasive Karzinome**

Nicht-invasive Karzinome werden in intraduktale („ductal carcinoma in situ“, DCIS) und lobuläre Karzinome („lobular carcinoma in situ“, LCIS) unterteilt.

Unter den nicht tastbaren Mammakarzinomen beträgt der Anteil intraduktaler Karzinome etwa 30%.

In etwa 30% der Fälle macht das intraduktale Karzinom durch das Auftreten zusätzlicher Herde in mehr als einem Quadranten auf sich aufmerksam. Man spricht hier von Multizentrität [13].

Der Anteil lobulärer Karzinome bezogen auf die Gesamtheit an Mammakarzinomen beträgt etwa 1-6% [14].

### **1.3.1.2 Invasive Karzinome**

Mit 65-75% gehören die invasiven duktaalen Karzinome zu den häufigsten Formen der invasiven Mammakarzinome. Sie haben die schlechteste Prognose. Etwa 21% der erkrankten Personen versterben innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose [15].

Die invasiven lobulären und medullären Karzinome bilden einen Anteil von 9-15% aller Mammakarzinome [16]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 91% [15].

Die 3. Gruppe wird durch die tubulären, die muzinösen und die papillären Karzinome gebildet [15]. Sie machen etwa 3-6% aller Mammakarzinome aus [17] und besitzen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 96% die beste Prognose unter den invasiven Karzinomen [17].

### **1.1.3.3 Prognose**

Für die Prognose sind die Tumorgöße und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen entscheidend. Bei fehlender Metastasierung und bei Befall von bis maximal drei Lymphknoten ist die Tumorgöße bedeutsam. Liegen dagegen vier oder mehr positive Lymphknoten vor, bestimmt das Ausmaß der

Metastasierung die Prognose weitestgehend [18]. So haben Patientinnen mit kleinen invasiven Karzinomen einer Größe unter 1cm eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 95% [18]. Im Vergleich dazu ist die Überlebensrate bei größeren Tumoren deutlich schlechter [11, 18, 19] und nimmt mit der Tumorgöße exponentiell ab [18].

#### **1.1.4 Abgrenzung zu gutartigen Veränderungen**

Zu den häufig auftretenden gutartigen Veränderungen in der Brust gehören Fibroadenome, Lymphknoten und Zysten. Fibroadenome sind makroskopisch relativ scharf begrenzt und von derber bis elastischer Konsistenz. Auch Lymphknoten und Zysten können intramammär vorliegen und bei der körperlichen Untersuchung, bei Mammographie oder Sonographie auffällig werden.

Die Mastopathie ist ein häufiges Krankheitsbild. Hier kommt es, vor allem bei Frauen zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr, zu degenerativen oder proliferativen Umbauprozessen der Brustdrüse.

Nach H. Hamperl werden 3 Formen der Mastopathie unterschieden (Tabelle 3) [20].

Tabelle 3: Formen der Mastopathie nach Hamperl [20]

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mastopathie ohne Epithelproliferation:</b> Krebsrisiko 1,1 : 1 bis 1,8 : 1 Sogenannte Mastopathie I, Fibrosklerose, einfache Zysten, Gangektasien, ruhende Metaplasien, z.T. chronische Mastitis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mastopathie mit regulären Epithelproliferationen:</b> Krebsrisiko 2,4 : 1 bis 4,5 : 1 Sogenannte Mastopathie II, proliferative Mastopathie, Adenose, sklerosierende Adenose, Fibroadenose, Fibroadenome, intraduktale und intrazystische Papillome (Fibroepitheliome), Adenome, proliferative Metaplasien</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mastopathie mit atypischen Epithelproliferationen:</b> Krebsrisiko 22 : 1, Präkanzerose Sogenannte Mastopathie III, intraduktale, intraduktuläre, intraazinäre und intrapapilläre Epitheliosis, sog. Carcinoma lobulare in situ, atypische Papillome (Epitheliome), atypische, proliferierende Metaplasien</li> </ul>

Bei der Mastopathie zweiten und dritten Grades besteht ein erhöhtes Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken [3]. Der Übergang von einer Mastopathie zu einem Carcinoma in situ wie auch zum Mammakarzinom ist mammographisch aufgrund proliferativer Umbauprozesse teilweise schwierig festzustellen [21]. Eine Abgrenzung zu malignen Prozessen ist dann nur histologisch möglich [3].

## 1.2 Diagnostik

### 1.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei jeder Brustkrebs-Vorsorgeuntersuchung wird bei den Patientinnen die Anamnese erhoben und eine Untersuchung der Brust durchgeführt. Ziel der Anamnese ist die Erfassung von möglichen Risikofaktoren sowie Symptomen des Mammakarzinoms.

Die Untersuchung zur Brustkrebsvorsorge sollte regelmäßig und von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt werden. Auch die Selbstuntersuchung der Brust hat hohen Stellenwert [22-26]. Zufallsbefunde sind in vielen Fällen jedoch

unspezifisch und bedürfen weiterer Abklärung. In 30-40% aller Tastbefunde findet sich in der Biopsie ein Mammakarzinom [27]. Der Stellenwert der manuellen Untersuchung der Brust wird dadurch verdeutlicht, dass bis zu 10% aller klinisch auffälligen Tumoren mammographisch unauffällig sind [28, 29].

### 1.2.2 Mammographie

Von allen heute zur Verfügung stehenden Verfahren bildet die Mammographie die Basis der bildgebenden Diagnostik der Brust. Im Hinblick auf die Früherkennung des Brustkrebses gilt sie durch den geringen finanziellen und zeitlichen Aufwand sowie die hohe Sensitivität des Verfahrens als sehr effektiv [30, 31].

Sie beinhaltet die Verwendung von Film-Folien-Systemen mittels Weichstrahltechnik (25-35kV) unter Nutzung von Streustrahlenrastern und einer Belichtungsautomatik [32-36]. Die mittlere Parenchymdosis ist für die 2-Ebenen-Technik  $\leq 5\text{mGy}$ . Eine Qualitätssicherung wird durch regelmäßige Kontrollen der Filmaufnahme und Filmentwicklung gewährleistet.

An den Untersucher werden bei der Betrachtung der Mammographien hohe Anforderungen gestellt, da im Rahmen des Brustkrebs-Screenings dem Radiologen oftmals nur eine begrenzte Zeit zur Beurteilung der Mammographien zur Verfügung steht. Das Screening kann mittels Ein- oder Zwei-Ebenen-Technik durchgeführt werden. Eine ausreichende Darstellung des Drüsengewebes ist durch das Anfertigen einer Aufnahme im kranio-kaudalen Strahlengang und einer Aufnahme im medio-lateralen Strahlengang gegeben. Studien haben gezeigt, dass sich die Sensitivität vor allem bei der Detektion kleiner invasiver Karzinome durch die Nutzung der Zwei-Ebenen-Mammographie steigern lässt [37]. In dieser muss der Radiologe nach subtilen Zeichen eines Mammakarzinoms suchen.

Die beiden wichtigsten mammographischen Kriterien sind gruppiert vorliegende Mikroverkalkungen und sternförmige Parenchymverdichtungen [27, 38-40]. Beide Veränderungen sind, allgemein betrachtet, unspezifisch. Bei Mikrokalzifikationen werden deshalb zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Befunden Größe, Anzahl, Form und Verteilung der Strukturen herangezogen [41, 42]. Bei



den Parenchymverdichtungen liefern Größe, Form (rund, oval, lobuliert, sternförmig), Randbeschaffenheit (glatt, unscharf), Dichte und Vorhandensein zusätzlicher Verkalkungen weitere Informationen über die Dignität des Verdichtungsherdes [43-45].

Wenn die Darstellung von Verdichtungen und Mikrokalzifikationen nicht eindeutig ist, wird die frühe Detektion des Krebses durch eine hohe Anzahl an falsch-positiven Befunden erkaufte [46]. Bei hoher Spezifität ergibt sich ein geringer positiver Vorhersagewert.

Lineare, verzweigte oder irregulär geformte oder polymorphe Verkalkungen und unscharf oder irregulär begrenzte Verdichtungsherde sind suspekt und gelten als malignomverdächtig [47, 48].

Isoliert auftretende, einzelne Verkalkungen mit weniger als drei Mikroverkalkungen pro Quadratzentimeter sowie Hautverkalkungen, Gefäßverkalkungen, Verkalkungen in Fibroadenomen, Kalkmilchzysten, Verkalkungen mit strahlendurchlässigem Zentrum und typische duktale Verkalkungen sind sicher benigne [40, 44, 45, 49-52]. Gruppen von sehr kleinen, ausschließlich runden oder ovalen Mikroverkalkungen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit benigne; eine sichere Zuordnung kann aber nicht erfolgen, da in etwa 1% der Fälle ein Malignom vorliegt. Alle weiteren möglichen Muster von Mikroverkalkungen sind als unbestimmt beziehungsweise suspekt einzustufen. Die Verkalkungsmuster und entsprechende Entartungsrisiken sind in Tabelle 4 aufgeführt [47].

Tabelle 4: Karzinomhäufigkeit bei Biopsie einer nicht tastbaren, mammographischen Läsion in Abhängigkeit vom mammographischen Befund [47]

	<i>Anzahl</i>	<i>Karzinomhäufigkeit</i>
• Verkalkungen allein, typisch maligne	39	92%
• Irreguläre Verdichtungen mit Verkalkungen	68	66%
• Strukturveränderungen mit Verkalkungen	14	57%
• Strukturveränderungen ohne Verkalkungen	45	47%
• Irreguläre Verdichtung ohne Verkalkung	337	40%
• Asymmetrie mit Verkalkungen	7	29%
• Verkalkungen allein, unbestimmte Dignität	200	22%
• Asymmetrie ohne Verkalkungen	37	3%
• Glatt begrenzte Verdichtung ohne Verkalkung	84	1%
• Verkalkungen allein, typisch gutartig	25	0%
• Glatt begrenzte Verdichtungen mit Verkalkungen	3	0%
• Insgesamt	859	34%

Durch umfassende Analyse der Mammogramme ist es häufig möglich, zwischen benignen und malignen Verdichtungen zu unterscheiden. Hier kann eine Einteilung nach verschiedenen Kategorien erfolgen [50, 51, 53]. Fibroadenome sind mammographisch typischerweise an den internen Verkalkungen zu erkennen. Auch typisch geformte intramammäre Lymphknoten sowie Herde, welche eine fettäquivalente Dichte aufweisen, sind als sicher benigner Befund einzustufen.

Andere Verdichtungen, die nicht verkalkend, rund, oval oder auch leicht lobulierend, mit allseits scharfer Kontur imponieren, werden als „wahrscheinlich benigne“ eingestuft [44, 45, 53]. In der Mehrzahl dieser Veränderungen handelt es sich um Zysten oder Fibroadenome. In 2% der Fälle liegt jedoch ein Mammakarzinom vor [45, 53, 54]. Dies trifft insbesondere auf die Mastopathie mit atypischen Epithelproliferationen zu.

Werden in den Aufnahmen Regionen gefunden, die dem Radiologen suspekt erscheinen, muss zunächst geklärt werden, ob diesen Figuren ein morphologisches Korrelat zuzuordnen ist oder ob es sich um überlagerungsbedingte Phänome handelt. Ist eine sichere Einordnung nicht möglich, können Vergrößerungsaufnahmen (Zielaufnahmen) des fragwürdigen Befundes notwendig werden.

Auch die Befundung durch einen weiteren Radiologen im Sinne eines „double reading“ kann dazu beitragen, die Rate der erkannten Mammakarzinome zu verbessern [55]. Ziel hierbei ist es, durch eine weitere unabhängige Befundung eine Steigerung der Sensitivität ohne eine vermehrte Anzahl falsch-positiver Befunde zu erreichen [55]. Gegenwärtig wird untersucht, welche Rolle computergestützte Diagnosesysteme als „second reader“ übernehmen können [56].

### **1.2.3 Ultraschall**

Der Ultraschall gilt heute als additives Verfahren zur mammographischen Untersuchung der Brust. Als Screeningmethode ist er aufgrund des großen Zeitaufwandes und der eingeschränkten Darstellung bei fettreichem Gewebe ungeeignet. Er dient der Diagnostik klinisch und mammographisch auffälliger Befunde. Für die Mamma-Sonographie werden Schallköpfe einer Frequenz von 7,5-12 MHz eingesetzt. Eine zuverlässige Differenzierung zwischen einfachen Zysten und soliden Tumoren ist damit möglich [57]. Intramammäre Lymphknoten können aufgrund ihrer Echostruktur von anderen Veränderungen in der Regel sicher abgegrenzt werden [58]. Aufgrund dieser Eigenschaften erfolgte die Anwendung in unserer Studie zur Verifizierung auffälliger Befunde. Bestand nach den Kriterien des Ultraschalls der Verdacht eines Malignoms der Brustdrüse, so bestand die Indikation zur histologischen Sicherung. Ein Vergleich mit dem CAD-System wird aufgrund der Verschiedenheit der Verfahren nicht als sinnvoll erachtet und in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt.

#### **1.2.4 Magnetresonanzmammographie (MR-Mammographie)**

Die MR-Mammographie findet zunehmend Anwendung in der modernen Mammadiagnostik. So hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen in seiner Sitzung am 3. Mai 2001 die Magnetresonanztomographie der weiblichen Brust bei bestimmten Indikationen als neue Untersuchungsmethode in der vertragsärztlichen Versorgung anerkannt [59]. Sie erlaubt die Detektion von Karzinomen mit einer Größe ab 3mm [60]. Dabei wird neben der Darstellung morphologischer Tumoreffekte, wie sie auch im Rahmen der Mammographie möglich sind, auf ein tumorspezifisches Prinzip, die Tumorangiogenese, zurückgegriffen [61]. Bei dieser Methode werden Aufnahmen vor und in kurzen zeitlichen Abständen nach Kontrastmittelgabe angefertigt [60, 62, 63], aus welchen sich dann Subtraktionsbilder erstellen lassen. Diese können in den drei Raumkoordinaten morphologisch sowie nach dem zeitlichen Verlauf der Signalintensität analysiert werden [61]. Typischerweise markieren sich Karzinome aufgrund guter Vaskularisation als Bereiche mit rascher und verstärkter Kontrastmittelanreicherung [64]. Entscheidend ist das Ausmaß des initialen Signalanstieges innerhalb der ersten zwei Minuten sowie der postinitiale Signalverlauf in der 2. bis 9. Minute nach Kontrastmittelgabe [65].

Fehlt eine typische Kontrastmittelanreicherung, so kann ein Karzinom mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden [60, 62, 63]. Als non-invasives Verfahren wird die MR-Mammographie zur weiteren Abklärung von klinisch oder mammographisch suspekten Befunden herangezogen. Hierbei gestattet dieses Verfahren mit hoher Präzision, Aussagen über den Charakter suspekter Läsionen zu treffen. In einer Studie von Fischer und Mitarbeitern wurde in einer präoperativ durchgeführten MR-Mammographie bei 76 Patientinnen mit 81 histologisch gesicherten Karzinomen eine Sensitivität von 98,8% erreicht [65]. Auch andere Arbeitsgruppen berichten beim Nachweis von Malignomen über erreichte Sensitivitäten von mehr als 95% [60, 66-68]. Somit ist dieses nicht-invasive Verfahren geeignet, okkulte Tumoren auch bei eingeschränkter Beurteilbarkeit der Mammo- oder Sonographie zu erfassen und es aufgrund der hohen Sensitivität zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit anderer Verfahren heranzuziehen. Der große Vorteil gegenüber der histologischen Aufarbeitung

liegt in der schon erwähnten Non-Invasivität und der damit geringen Belastung für die Patienten. Die Anzahl der Biopsien, die wegen suspekten oder malignen Befunden durchgeführt werden müssen, wird deutlich reduziert. Weitere methodische Vorteile der MR-Mammographie sind [61]:

1. Frühzeitige, überlagerungsfreie Darstellung kleinster Strukturen
2. Hohe Sensitivität und Tumorspezifität
3. Präzise Lokalisation suspekter Befunde
4. Bessere Abklärung der Frage nach Multifokalität und Multizentrität
5. Variabler, optimierbarer Weichteilkontrast für verschiedene Fragestellungen
6. Verwendung von magnetischen Feldern, keine Röntgenstrahlung

In der von uns durchgeführten Studie zur Beurteilung der diagnostischen Leistungsfähigkeit des CAD-Systems „ImageChecker M1000“ wurde aus diesen Gründen für die Bewertung suspekter Verdichtungen die MR-Mammographie und die histologische Untersuchung als Goldstandard eingesetzt. Eine Histologie wurde gewonnen, wenn ein suspekter beziehungsweise eindeutig maligner Befund in der Mammographie, Sonographie oder der MR-Mammographie vorlag.

### **1.2.5 Biopsie**

Lassen sich durch die MR-Mammographie im Kontext mit konventioneller Mammographie und Sonographie Befunde nicht zweifelsfrei klären, muss die Empfehlung zur weiteren Abklärung ausgesprochen werden [64]. Die Entnahme einer Gewebeprobe aus suspekten Gewebsbezirken erlaubt eine genaue Zuordnung und Differenzierung. Die entnommene Probe kann histologisch, zytologisch, immunhistologisch oder gentechnologisch untersucht werden.

In Rahmen von Studien ist es jedoch nicht immer möglich, eine chirurgische Biopsie durchzuführen. Hier sind andere, non-invasive Standards notwendig.

In der von uns durchgeführten Studie wurden die durch das CAD-System markierten Mikrokalzifikationen mit der Mammographie verglichen, wobei eine mammographische Verlaufskontrolle von durchschnittlich 37 Monaten

durchgeführt wurde. Für karzinomatöse Verdichtungen galt die MR-Mammographie beziehungsweise Histologie als Standard und Vergleichsgröße zum CAD-System.

### **1.2.6 Computerunterstützte Diagnostik (CAD)**

Seit der Erstbeschreibung durch Winsberg 1967 [69] beschäftigen sich Wissenschaftler mit der Entwicklung von Computersystemen zur automatischen Detektion von Mikrokalzifikationen [70-77] und umschriebenen Parenchymverdichtungen [78-80].

Die Grundlage dafür bildet die sekundär-digitalisierte Mammographie. Hier werden konventionelle Mammographie-Aufnahmen über eine Scannereinrichtung digitalisiert und anschließend in einen Computer eingelesen. Die Markierung suspekter Areale in den Mammographien soll die Aufmerksamkeit des befundenden Radiologen auf bestimmte Bildregionen lenken und so die Rolle des zweiten Befunders übernehmen. Das dabei angewandte Verfahren beruht auf einem Dichtevergleich von linkem und rechtem Mammogramm [78, 81, 82], lokaler Texturanalyse sowie dem Einsatz von Filtersystemen [80, 83]. Durch die Anwendung von Filtern in der digitalen Bildbearbeitung wird eine Rauschunterdrückung sowie eine selektive Verstärkung bestimmter Bereiche möglich, welche eine Verbesserung des Bildkontrastes mit sich bringt und die Darstellung von Strukturveränderungen ermöglicht [84]. Mittels logischer Softwarealgorithmen ist es CAD-Systemen möglich, unabhängig suspekte Veränderungen im Mammogramm zu finden und zu markieren, diese dem Radiologen zu präsentieren und dessen Analyse der Mammographien zu unterstützen. An ausgewählten Kollektiven erreichen Computerverfahren zur Detektion von Malignomen in der Mammographie Detektionsraten von zum Teil über 90% [70, 71, 74, 75, 78, 80, 85-87].

Das erste kommerziell verfügbare CAD-System für die Analyse von Mammographien ist der „ImageChecker M1000“ [69]. Das uns von dem Produzenten R2 Technology, Los Altos, USA zur Verfügung gestellte Gerät wurde in eine prospektive Studie eingebunden, die wir im Rahmen der

Brustkrebsfrüherkennungsuntersuchungen in der Mammographie-Abteilung der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena von Juli 1997 bis Januar 1998 durchführten.

### **1.3 Die Brustkrebsfrüherkennung**

Ein Ansatz für die Senkung der Mortalität des Mammakarzinoms liegt in der Verbesserung der Brustkrebsfrüherkennung durch ein flächendeckendes, qualitätsgesichertes Brustkrebs-Screening.

Da sich das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, mit wachsendem Alter erhöht, empfiehlt die „American Cancer Society“ jeder Frau im Alter von 35 bis 39 Jahren eine mammographische Untersuchung der Brust. Frauen über 40 Jahren sollten sich einer regelmäßigen ein- bis zweijährigen mammographischen Kontrolle unterziehen [69], welche mit einer klinischen Untersuchung der Brust verbunden ist. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Mortalität des Mammakarzinoms durch eine regelmäßige Mammographie-Vorsorgeuntersuchung um bis zu 40% gesenkt werden kann [88-94].

Die Erkennung des Brustkrebses ist mit Hilfe der Mammographie deutlich früher möglich als durch die alleinige klinische Untersuchung. Die diagnostizierten Tumoren sind meist kleiner als bei symptomatischen Patientinnen [28] und besitzen eine bessere Prognose [28, 95]. Mehr als 75% der durch die Screening-Mammographie diagnostizierten Mammakarzinome sind damit potentiell heilbar [46, 96].

Ein Problem bilden Intervallkarzinome. Als solche bezeichnet man Karzinome, welche zwischen zwei Screeninguntersuchungen klinisch auffällig werden. Ihre Häufigkeit kann als Parameter für die Qualität einer Screeningmethode gewertet werden und sollte so gering wie möglich sein. Abhängig von der Art des Screenings wird in der Literatur die Häufigkeit mit 10-40% beschrieben [92, 93, 97]. Retrospektiv lassen sich 20-40% der Intervallkarzinome unter Kenntnis des Befundes in der Mammographie erkennen [97-99].

Baustein der Qualitätssicherung in der Brustkrebsfrüherkennung wäre neben der Schaffung flächendeckender Krebsregister, eines bevölkerungsbezogenen

Einladungssysteme, einer aufwendigen radiologischen Qualitätssicherung der eingesetzten Apparate und Untersucher eine qualitäts-gesicherte Doppelbefundung [100]. Dem gegenüber steht eine strikte und ständig wachsende Globalbudgetierung für die medizinische Versorgung.

An dieser Stelle greifen die derzeitigen CAD-Systeme an.

Sie sollen, einmal angeschafft, den Erstbefunder auf suspekte Läsionen aufmerksam machen. Dies kann zu einer raschen und wirksamen Erhöhung der Brustkrebsdetektionsrate führen [100].



## 2 Zielsetzung und Fragestellung

Bei der Detektion von Mammakarzinomen werden 2 Phasen unterschieden. In der Screening-Phase sollen Patienten erkannt werden, welche Auffälligkeiten bzw. Abnormalitäten besitzen. In einer weiteren Phase erfolgt bei den gefundenen Abnormalitäten ein diagnostisches „Follow up“, welches Röntgen-Zielaufnahmen, Ultraschall, Magnetresonanztomographie und Biopsie beinhaltet. Ziel dieser Arbeit soll es sein, die Leistungsfähigkeit und den Einsatzbereich des computerassistenten Diagnosesystems „ImageChecker M1000“ bei der Befundung von Röntgen-Mammographien zu untersuchen. Folgende Fragen werden bearbeitet:

1) Welche diagnostischen Probleme schafft der Einsatz des CAD-Systems?

Es soll untersucht werden, welche Karzinomtypen durch das CAD-System erkannt werden und welche Rolle die Tumorgroße bei der Detektion spielt. Außerdem werden die Befunde untersucht, welche durch das CAD-System fälschlicherweise markiert werden und so falsch-positive Ergebnisse verursachen.

2) Welche Strukturen werden vom System erkannt und markiert?

In der Mammographie gibt es suspekte Strukturen wie Mikrokalzifikationen und Verdichtungsherde charakteristischer Form, welche als Zeichen für das Vorhandensein eines Karzinoms zu werten sind. Es soll eine Einschätzung typischer, malignomverdächtiger und zusätzlich durch das CAD-System gesetzter Markierungen durchgeführt werden.

3) Mit welcher Sicherheit werden suspekte Strukturen (Mikrokalzifikationen, Verdichtungsherde) vom CAD-System detektiert? Führt der Einsatz des „ImageChecker M1000“ zu einer Verbesserung der Detektion von Mammakarzinomen?

Um eine Aussage zur diagnostischen Aussagekraft des CAD-Systems zu erhalten, erfolgt der Vergleich mit etablierten Verfahren der radiologischen Bildgebung. Für Mikrokalzifikationen wird die Mammographie, für maligne Verdichtungen die MR-Mammographie zum Vergleich herangezogen.

- 4) Welche Rolle können CAD-Systeme in der Screeningmammographie einnehmen und wie gut lässt sich das CAD-System „ImageChecker M1000“ in die klinische Routine einbinden?

Von großem Interesse ist hier die Frage nach Vor- und Nachteilen, welche durch die CAD-Systeme entstehen und die praktische Umsetzung am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Friedrich-Schiller – Universität Jena. Besonderes Augenmerk galt hierbei dem bisherigen organisatorischen Ablauf sowie den baulichen Gegebenheiten und dem zeitlichen Aufwand, welche durch die Eingliederung des CAD-Systems entstanden.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

In die prospektiv angelegte Studie erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Statistik die Aufnahme von 100 Patientinnen, die sich im Rahmen der Mammographie-Sprechstunde des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena vorstellten.

Hierfür wurden initial 109 Frauen untersucht, welche sich im Zeitraum von Juli 1997 bis Januar 1998 vorstellten. Die Untersuchungen wurden im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung durchgeführt. Um einen möglichst breiten Patientenkollektiv zu erfassen und um für Patientinnen und Personal eine Belastung durch verlängerte Wartezeiten und einen erhöhten Arbeitsaufwand zu minimieren, wurde jede vierte Frau, die zur Screeningmammographie kam, in die Eingangsuntersuchung zur Studie einbezogen, wenn die in Tabelle 5 genannten Kriterien erfüllt waren. Für jede der teilnehmenden Patientinnen wurde ein Studienprotokoll angelegt, in welchem man die Ergebnisse der absolvierten Untersuchungen dokumentierte. So entstand pro Studienteilnehmerin eine um 5-10 Minuten längere Behandlungszeit.

Bei jeder Patientin wurde neben der klinischen Untersuchung der Brust eine mammographische sowie eine sonographische Darstellung beider Mammæ durchgeführt. Außerdem erfolgte die Terminvereinbarung zur MR-Mammographie, welche innerhalb von maximal 21 Tagen nach der Mammographie durchgeführt wurde. Eine MR-Mammographie war bei zwei Patientinnen aufgrund zu großen Leibesumfanges und bei einer Patientin aufgrund eines Metallimplantates nicht möglich. In einem Fall musste die MRT-Untersuchung wegen Klaustrophobie und in einem weiteren Fall wegen einer paravasalen Injektion des Kontrastmittels abgebrochen werden. Diese Patientinnen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Hatte man in der Mammographie, Sonographie oder MR-Mammographie einen suspekten Befund detektiert oder bestand Anhalt für einen malignen Tumor, so wurde eine Probebiopsie des verdächtigen Herdes durchgeführt. Bei vier Patientinnen mit suspektem MRT-Befund war es nicht möglich, das Ergebnis der histologischen Aufarbeitung zu erfahren, da sich die Patientinnen unserer

Betreuung entzogen und eine weitere Behandlung außerhalb unseres Klinikums erfolgte.

Von den zur Eingangsuntersuchung 109 Patientinnen konnten dadurch 100 Patientinnen in die Studie einbezogen werden. Die an die Studienteilnehmerinnen gestellten Anforderungen sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Tabelle 5: Einschlusskriterien zur Aufnahme in die Studie, welche an die Patientinnen gestellt wurden

<b>Einschlusskriterien zur Studie:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Vorstellung der Patientin in der Mammographie-Sprechstunde erfolgte im Rahmen der Krebsfrüherkennung.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Mammographie wurde an unserer Einrichtung durchgeführt. Patientinnen mit auswärtigen Mammographie-Aufnahmen, die nur zur Sonographie und Befundung der Mammogramme zur Vorsorgeuntersuchung kamen, wurden nicht in die Studie einbezogen.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei den Patientinnen mit Mammakarzinom handelte es sich um eine Erstdiagnose.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Diagnosesicherung erfolgte die chirurgische Biopsie. So konnte bei suspekten oder eindeutig malignen Befunden in der Mammographie, Sonographie oder MR-Mammographie ein Mammakarzinom bestätigt oder ausgeschlossen werden.</li> </ul>

Jede der Teilnehmerinnen wurde über die Studie informiert und das Einverständnis eingeholt. Die Frauen waren zum Zeitpunkt der Mammographie zwischen 39 und 81 Jahren alt. Die Altersverteilung stellt sich in nachfolgendem Diagramm dar.

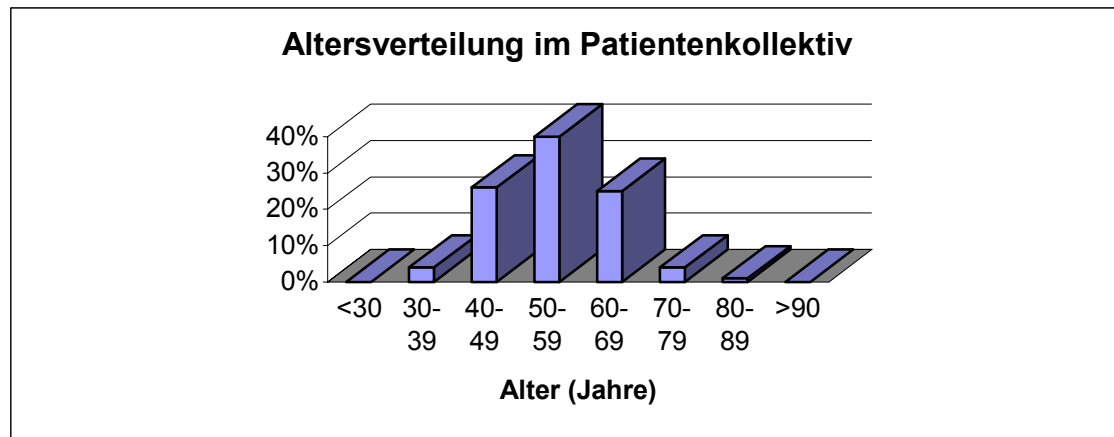


Abbildung 2: Altersverteilung der 100 an der Studie teilnehmenden Patientinnen

### 3.2 Methodik

Die Mammographie der Patientinnen im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung wurde einheitlich gestaltet und erfolgte nach den „Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik und Empfehlungen der Deutschen Röntgengesellschaft“.

In unserer Einrichtung kam das Mammographiegerät „Senographie DMR“ der Firma General Electrics, USA zum Einsatz. Um eine hohe Detailerkennbarkeit (Details  $\leq 0,2\text{mm}$ ) und einen hohen Kontrast bei niedriger Strahlenbelastung (Dosis:  $\leq 100\mu\text{Gy}$ , Expositionszeit:  $\leq 2\text{s}$ ) zu erreichen, wurden hochauflösende Film-Folien-Systeme mit einer Auflösung von  $> 10\text{Lp/mm}$  verwendet.

Bei dem Filmmaterial handelte es sich um „Kodak MinR 2000“ der Firma Kodak, USA. Da bei jeder Patientin eine kranio-kaudale und eine medio-laterale Aufnahme pro Brust angefertigt wurde, kamen insgesamt 400 Mammographie-Aufnahmen zur Auswertung. Auf diese Weise wurde von 100 Patientinnen in insgesamt 200 Fällen die Brust auf suspekte Läsionen untersucht.

Bei jeder Teilnehmerin der Studie erfolgte neben der Mammographie eine Sonographie sowie eine Magnetresonanz-Mammographie der Brust. Die Sonographie wurde im B-Bild-Modus mittels 7,5 MHz-Schallkopf und dem Gerät „Siemens Sonoline Elegra“ (Firma Siemens, Erlangen, Deutschland)

durchgeführt. Mit Hilfe der Mammographie ließen sich Mikrokalzifikationen und Verdichtungen lokalisieren. Mittels additiver Sonographie war eine Verifizierung mammographischer Befunde mit erhöhter Sicherheit möglich.

Die Ergebnisse der CAD-Analyse bei Mikrokalzifikationen wurden mit denen der Mammographie (Goldstandard) verglichen. Es erfolgte die Verlaufskontrolle der gesunden Mammæ mittels Mammographie, welche bei 86 Patientinnen gewährleistet werden konnte. In dieser Gruppe befanden sich 4 Patientinnen mit einseitiger Kontrolle bei Ablatio mammae der Gegenseite wegen Mammakarzinoms. Bei einer mittleren Dauer der Verlaufskontrolle von 37 Monaten wurden insgesamt 168 Mammæ ohne Mikrokalzifikationen und 7 Mammæ mit malignem Mikrokalk untersucht, so dass insgesamt 175 Mammæ in die Auswertung bezüglich der Detektion von malignen Mikrokalk einfließen.

Bei den malignen Verdichtungen erfolgte der Vergleich des CAD-Systems mit der MR-Mammographie beziehungsweise der Biopsie (Goldstandard), welche die in der konventionellen Mammographie detektierten Befunde genauer beschreiben.

Eine Histologie war gerechtfertigt und wurde veranlasst, wenn Mammographie, Sonographie oder MR-Mammographie einen suspekten oder malignen Befund erbrachten. In diesen Fällen galt sie zur Klärung der Dignität gegenüber der MR-Mammographie als die sensitivere Methode. Auch hier wurden die Mammæ mittels Verlaufskontrolle geprüft, welche bei insgesamt 86 Patientinnen vorlag. Davon hatten 12 Patientinnen eine einseitige und 74 Patientinnen eine beidseitige Kontrolle. Insgesamt lagen somit 160 Mammæ vor, welche nach einer mittleren Kontrollzeit von 37 Monaten ohne Malignomnachweis waren. Hinzukommen 15 Mammakarzinome, welche zu Studienbeginn diagnostiziert wurden. Insgesamt wurden so 175 Mammæ in die Auswertung bezüglich der Detektion einer malignen Verdichtung einbezogen.

Für die Magnetresonanztomographie stand das 1,5 T-System „Gyroscan S15 ACS“ (Firma Philips, Niederlande) zur Verfügung. Diese Untersuchung wurde von den Patientinnen aufgrund seiner nicht-invasiven Verfahrensweise und der aufzuwendenden Untersuchungszeit gut toleriert. Die Sensitivität in der Detektion von Brustkrebs ist mit mindestens 95% einzuschätzen [60, 66-68]. Die MR-Mammographie wurde an unserem Institut nach den Empfehlungen des Ausschusses „Kernspintomographie“ der „Deutschen Röntgengesellschaft zur

Durchführung der MRT der Mamma" unter den in Tabelle 6 aufgeführten technischen Standards durchgeführt.

Tabelle 6: Technische Standards der MR-Mammographie, Klinik für Interventionelle und Diagnostische Radiologie, FSU Jena

<b>Technische Standards der MR-Mammographie:</b>
- Magnetfeldstärke: 1,5 T
- Doppel-Mammaspule
- Untersuchung vor und nach intravenöser Injektion von paramagnetischen Kontrastmittel
- Kontrastmitteldosierung: 0,1mmol Gd-DTPA/kg KG
- T1/T2-gewichtete Gradientenecho-Sequenzen in 2D- oder 3D-Technik
- Auflösung in der Schichtebene: 1mm
- Schichtdicke: 4mm
- Zeitliche Auflösung: 9 Minuten, Abbildung der Mammæ 8mal nach Kontrastmittelgabe, Messung in Minutenabstand
- Subtraktion korrespondierender Prä- und Post-KM-Schichten, quantitative Messungen in „Regions of interest“
- Befundung in Kenntnis des klinischen Befundes und nur zusammen mit einer aktuellen, qualitativ guten Mammographie sowie ggf. ergänzenden Sonographie

### 3.2.1 CAD-System „ImageChecker M1000“

Für die computergestützte Diagnostik wurde das System „ImageChecker M1000“ mit der Softwareversion 1.2 und seine Komponenten der Firma R2 Technology (Los Altos, Kalifornien, USA) eingesetzt. Es handelt sich hierbei um ein System, bei der Original-Mammogramme sekundär digitalisiert und danach in eine Prozessoreinheit eingelesen werden. Das System besteht aus einem Filmdigitalisierer, dem Verarbeitungsrechner sowie dem Anzeigerechner, der in

einen Alternator implementiert ist und das Resultat der CAD-Bildbearbeitung auf zwei Monitoren anzeigt.

Im Filmdigitalisierer werden mittels Laser-Scanner Mammographien digitalisiert. Dabei haben Aufnahmen der Größe 18x24cm eine Auflösung von 3556x4760 Pixel, während bei einem 24x30cm Mammographiefilm eine Auflösung von 4760x5970 Pixel erreicht wird [69]. Daraus resultiert eine räumliche Auflösung von 50µm bei einer Grauwerttiefe von 12 bit [69].

Die Digitalisierung sowie Bildverarbeitung von 4 Mammographien bei Verwendung eines 18x24cm Filmes dauert etwa 6-8 Minuten. Mit diesem Vorgang erfolgt gleichzeitig die Vergabe eines Strichcodes, so dass jedes digitalisierte Bild eindeutig dem Original zugewiesen wird und jederzeit reproduzierbar ist. Das Resultat wird über ein Ethernet-Netzwerk an den Anzeigerechner übermittelt und steht dort etwa eine Minute später zur Verfügung [69].

Nach der Digitalisierung wird mittels einer entsprechenden Software unter Benutzung mathematischer Algorithmen die Bildserie analysiert. Für alle Aufnahmen wurden die gleichen standardisierten Programmparameter verwendet. Diese waren durch das System vorgegeben und konnten durch den Untersucher nicht verändert werden. Sogenannte „Regions of Interest“ (ROIs), bei denen gruppierte Mikrokalzifikationen und suspekte Verdichtungen unterschieden werden, markiert der „ImageChecker“ auf den digitalisierten Mammographien. Diese Bilddaten werden an zwei 13cm große Monitore weitergeleitet. Hier erfolgt die gleichzeitige Präsentation von cranio-caudalen und medio-lateralen Aufnahmen beider Seiten sowie die Speicherung der Bilddaten, so dass bei späterer Betrachtung die Aufnahmen innerhalb einer Sekunde verfügbar sind.

Über den beiden Monitoren befindet sich ein Alternator mit einer Kapazität von bis zu 480 Mammographien.

Dies entspricht einer Fallzahl von 120 Patienten, welche ohne Unterbrechung durch Auf- und Abhängen der Bilder betrachtet werden können. Der Radiologe vergleicht die originalen mit den digitalisierten Mammographien und überprüft die vom „ImageChecker“ gesetzten Marker auf ihre Wertigkeit.



Eine weitere Komponente des Systems bildet eine Druckeinheit, für welche ein Laserdrucker der Firma Hewlett Packard HP 4000 N verwendet wurde. Dies diente zur Dokumentation und Archivierung der analysierten Fälle. Abbildung 3 zeigt die zum CAD-System gehörenden Komponenten. Tabelle 7 stellt die wichtigsten Systemparameter des CAD-Systems „ImageChecker M1000“ zusammenfassend dar.

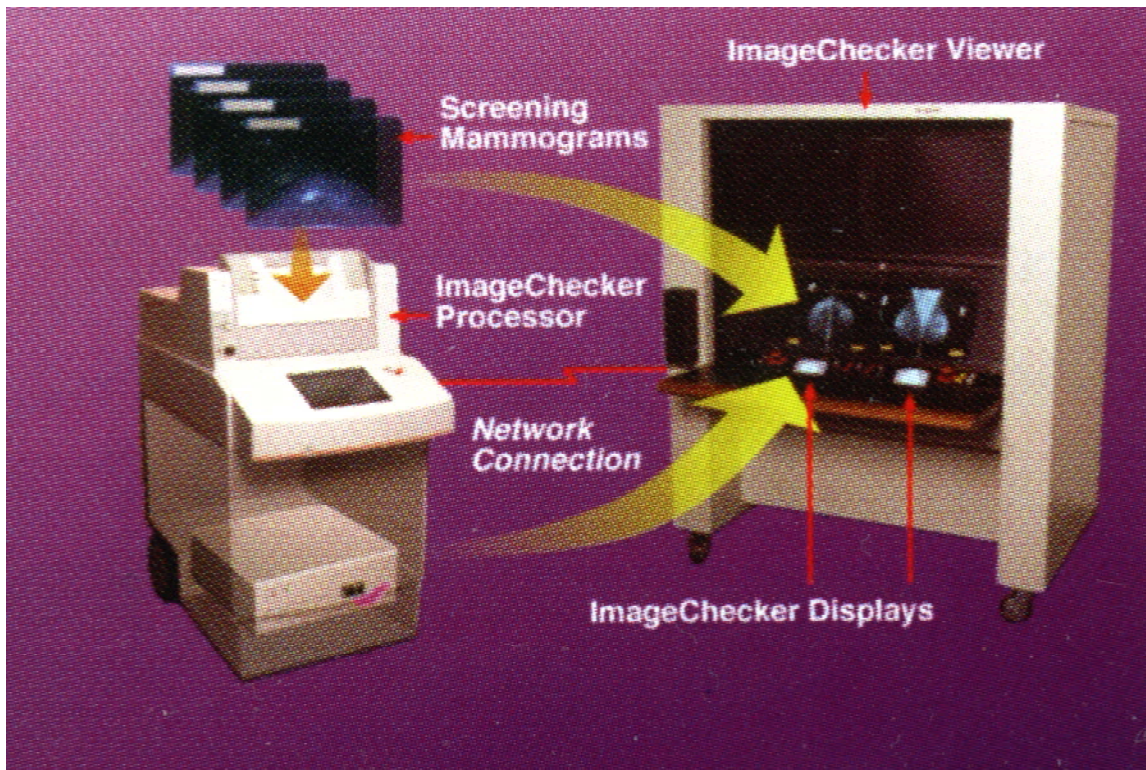


Abbildung 3: Das CAD-System „ImageChecker M1000“ und seine Komponenten

Tabelle 7: Systemcharakteristika des CAD-Systems „ImageChecker M1000“

Parameter	Wert
Filmformat	18x24cm / 24x30cm
Scanzeit pro Film	18x24cm: 60s / 24x30cm: 100s
Analysezeit pro 4 Mammographien	6-8min (18x24cm)
Räumliche Auflösung	50µm
Bildgröße, digitalisiert	18x24cm: 3556x4760 Pixel 24x30cm: 4760x5970 Pixel
Dynamikbereich	12 bit
Prozessor	Sun Sparc 20
RAM	16MB
Festplattengröße	1,2GB
Speicherkapazität	600 Patientinnen (à 4 Mammographien)
Netzwerk	Ethernet 10-Base T
Software	Version 1.2

### 3.2.2 Detektionskriterien

In den letzten Jahren hat sich zur Einstufung von Mammographiebefunden das nach den Richtlinien des „American College of Radiology“ geschaffene „Breast Imaging Reporting and Data System“ (BIRADS) etabliert. Hier werden folgende 5 Kategorien unterschieden [101]:

- BIRADS 1- keine Läsion vorhanden
- BIRADS 2- Detektion einer sicher gutartigen Läsion
- BIRADS 3- Detektion einer suspekten, wahrscheinlich benignen Läsion
- BIRADS 4- Detektion einer suspekten, wahrscheinlich malignen Läsion
- BIRADS 5- Detektion einer sicher malignen Läsion

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns im Jahr 1997 war diese Unterteilung in Deutschland wenig verbreitet, so dass zur Einordnung der Befunde eine eigene, vierstufige Einteilung erfolgte. Zur Analyse der untersuchten Mammæ anhand

der Befunde in der Mammographie erfolgte die Einteilung in nachstehende Kategorien:

1. Brust ohne Veränderung; ein fraglich pathologischer Befund wurde nicht erhoben (ohne Läsion = BIRADS 1)
2. Brust mit Veränderungen, welche sicher gutartiger Natur sind (sicher gutartige Läsion = BIRADS 2)
3. Brust mit Veränderungen, deren Dignität nicht zu klären ist (suspekte, eher benigne Läsion = BIRADS 3; suspekte, eher maligne Läsion = BIRADS 4)
4. Brust mit Veränderungen, welche sicher bösartiger Genese sind (maligne Läsion = BIRADS 5)

Nach Durchführung der Mammographie wurde mittels Sonographie und MR-Mammographie weiter spezifiziert, welche Befunde histologisch zu sichern sind. In den Fällen, in welchen ein suspekter oder sicher maligner Befund (BIRADS 3-5) erbracht wurde, erfolgte die histologische Sicherung. Dies geschah in insgesamt 36 Fällen.

Eine Einteilung für die durch das CAD-System gesetzten Markierungen nach BIRADS war nicht möglich. Es konnte nur die Unterteilung in „nicht suspekt“ und „suspekt“ durchgeführt werden.

### **3.2.2.1 Mikrokalzifikationen**

Mammographisch lassen sich Mikrokalzifikationen erkennen, wenn sie eine Größe von mindestens 100µm besitzen. Dabei ordnet man einer potentiellen Verkalkung ein Grauwertmaximum zu, während die Umgebung dieser Kalzifikation nur einen mittleren Grauwert erreicht [102]. Mikrokalzifikationen werden in dem von uns eingesetzten CAD-System durch ein Dreieck dargestellt. Für ihre Erkennung werden standardisierte klinische Charakteristiken zugrunde gelegt. Anzahl, Kontrast, Form und räumliche Anordnung gelten als wichtige Kriterien für die Klassifikation [85, 103]. Ein Dreieck wurde dort gesetzt, wo sich mindestens 3 punktförmige Kalzifikationen pro 0,5 cm<sup>2</sup> Film befanden und diese eine Größe von 1 mm nicht überschritten. Es konnten auf diese Art bis zu

maximal 3 Dreiecke pro Mammographie gekennzeichnet werden. Markierte Mikrokalzifikationen galten als korrekt und „richtig-positiv“, sobald sie sicher malignen Befunden entsprachen. In einigen Fällen wurden auch normale oder benigne Strukturen der Brust vom CAD-System mit einem Dreieck gekennzeichnet. Diese Markierungen gelten als falsch-positive Werte. Als falsch-negative Werte gelten Mikrokalzifikationen, welche als maligne Strukturen gesichert waren und nicht durch das CAD-System markiert wurden.

Kalzifikationen wurden vom System nicht als gruppiert erkannt und nicht als suspekt eingestuft, wenn weniger als 3 Mikroverkalkungen vorhanden oder die zu einer Gruppe gehörenden Mikroverkalkungen mehr als 2,5 mm voneinander entfernt waren [104].

### **3.2.2.2 Suspekte Verdichtungen**

Zur Detektion von suspekten Verdichtungen werden die charakteristischen Merkmale Größe, Dichte, Form, Konturschärfe und Verteilung verwendet. Die Detektionskriterien des „ImageChecker“ charakterisieren Verdichtungsstrukturen als suspekt, wenn Verdichtungen radiär verlaufende Linien aufweisen, deren Zentrum einen Durchmesser von maximal 6 Millimeter besitzt [104].

Der maximale Durchmesser der gesamten Verdichtungsstruktur sollte dabei 32 Millimeter nicht übersteigen, da diese durch das CAD-System nicht erkannt werden. Die vom System verwendete Software besitzt die höchste Sensitivität für Verdichtungen einer Größe zwischen 10 und 20 Millimeter [104].

Sind radiär verlaufende Linien sehr deutlich ausgeprägt, kann eine Kennzeichnung auch ohne Vorhandensein einer zentralen Verdichtung erfolgen. Die Markierung der suspekten Verdichtung erfolgt in jedem der beiden Fälle durch Setzen eines Sternes (Abbildung 4). Auf jeder Mammographie können bis zu zwei Verdichtungen dargestellt werden.

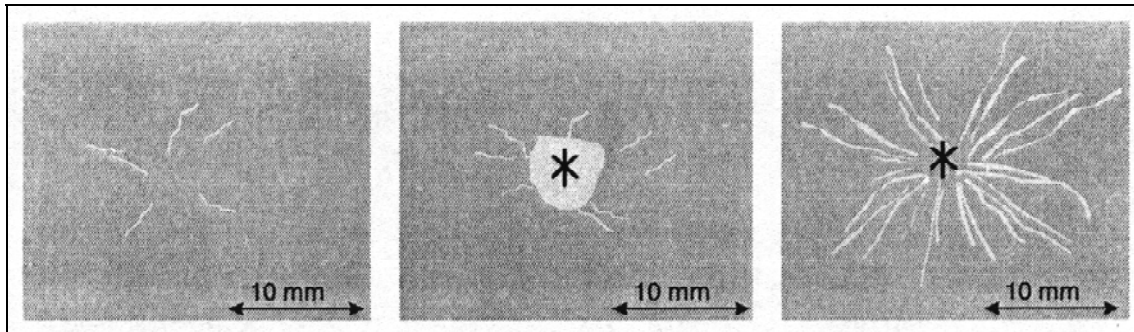


Abbildung 4: Markierung von sternförmigen Verdichtungen durch das CAD-System: fehlende Markierung von radiär verlaufenden Linien wegen abwesender zentraler Verdichtung (links) , korrekte Markierung sternförmiger Verdichtung aufgrund zentraler Masse (Mitte) und ohne zentrale Masse bei ausgeprägter radiärer Zeichnung (rechts) [104]

Verdichtungen gelten als korrekt markiert und werden als richtig-positiver Wert eingestuft, wenn es sich um einen malignen Tumor handelt. Alle zusätzlichen Markierungen, welche Verdichtungen anderer Dignität beschreiben, gelten als falsch-positive Werte. Als falsch-negativ werden Werte eingestuft, wenn karzinomatöse Verdichtungen nicht markiert wurden.

Vom System werden Verdichtungen nicht erkannt, wenn diese glatt berandet, inhomogen, binnenstrukturarm oder deformiert im Mammogramm abgebildet sind. Beispiele für die Identifikation als Karzinom durch die Markierung von Mikrokalzifikationen oder Parenchymverdichtung sowie durch das Auftreten beider Merkmale werden in Abbildung 5 demonstriert.

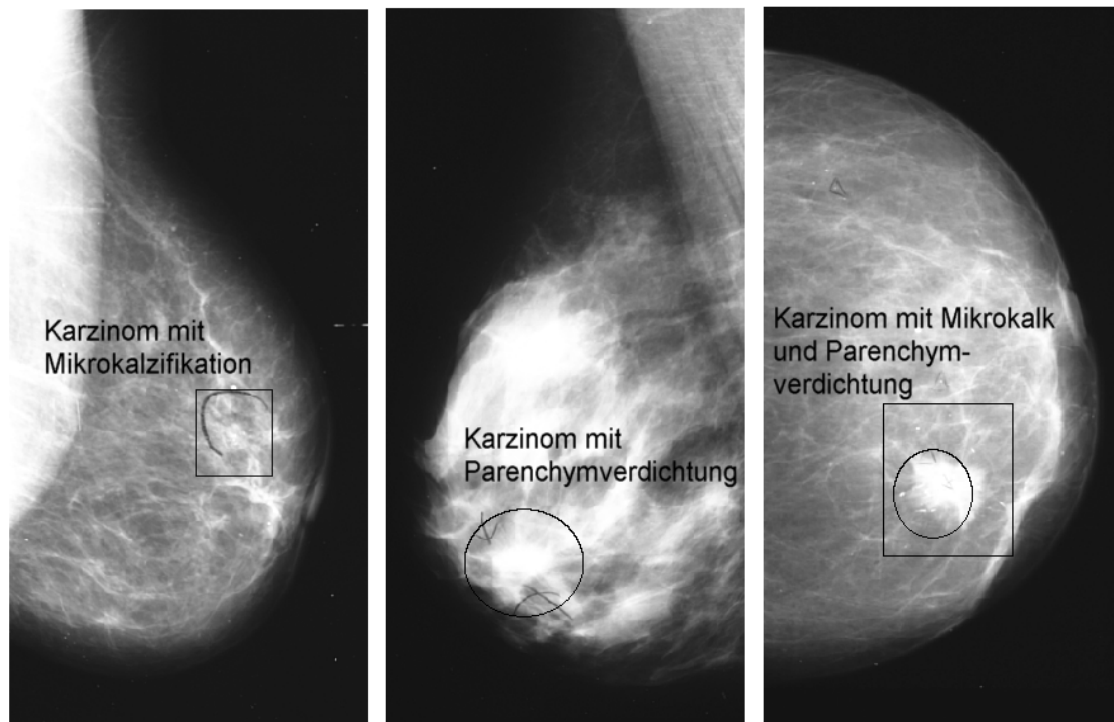


Abbildung 5: Beispiele für die Identifikation als Karzinom durch die Markierung von Mikrokalzifikationen (links) oder Parenchymverdichtung (Mitte) sowie durch das Auftreten beider Merkmale (rechts) durch das CAD-System

### 3.3 Bildanalyse und Datenauswertung

Insgesamt wurden von zwei unabhängigen Radiologen bezüglich suspekter Mikrokalzifikationen und suspekter Massen jeweils 175 Mammæ anhand der Mammographien (jeweils kranio-kaudale und medio-laterale Aufnahme) analysiert. Bezüglich der Detektion von Mikrokalk erfolgte die Auswertung so für 350 Mammographien, wobei sich in der Mammographie in zwei Ebenen 14 Aufnahmen mit Mikrokalk und 336 Aufnahmen ohne Mikrokalzifikationen darstellten, welche durch Verlaufskontrolle gesichert waren. Bei der Beurteilung des CAD-Systems bezüglich maligner Verdichtungen wurden 175 Mammæ, die mammographisch in 2 Ebenen dargestellt wurden, untersucht. Maligne Verdichtungen fanden sich hier bei 14 Patientinnen, wobei in einem Fall ein bilaterales Mammakarzinom vorlag.

Die Auswertung durch den Radiologen geschah zunächst ohne Kenntnis der CAD-Analyse. Unbefangen durften bis maximal 3 Gruppen von Mikrokalzifikationen und bis maximal 2 Verdichtungen pro Bild markiert werden. Diese Begrenzung wurde festgelegt, da der „ImageChecker M1000“ nur diese endliche Menge von Markierungen setzt. Danach erfolgte die Analyse der digitalisierten Bilder. Alle Markierungen wurden registriert. Sowohl die vom Betrachter festgelegten suspekten Regionen als auch die vom „ImageChecker“ gesetzten Markierungen lokalisierte man mittels einer Gitternetzschablone, welche auf das Mammogramm gelegt wurde. Dieses Netz besteht aus Quadranten einer Kantenlänge von 2 cm. Auf der Abszisse dieser Schablone wurden die Buchstaben von A bis L abgetragen. Die Ordinate war von 1 bis 12 nummeriert. Die Schablone wurde immer so auf das Mammogramm gelegt, dass sich der Schnittpunkt ihrer beiden Achsen am unteren Bildrand, auf der, der Thoraxwand zugewandten Seite befand. Auf diese Weise bekam jeder Quadrant seine genaue Bezeichnung und eine Rekonstruktion aller Markierungen ist auch zu späterem Zeitpunkt möglich.

Hinsichtlich ihres morphologischen Korrelates wurden korrekte oder fehlerhafte Markierung sowie die fehlende Markierung durch das CAD-System festgehalten. Man erhielt somit folgende Klassifikation:

1. Falsch-negative Zeichen (FN): vom CAD-System nicht gesetzte Marker in vom Radiologen beschriebenen Läsionen (nicht erkannte Mikrokalzifikation/ Verdichtung)
2. Falsch-positive Zeichen (FP): vom CAD-System gesetzte Zeichen ohne Markierung durch den Radiologen
3. Richtig-positive Zeichen (RP): vom CAD-System gesetzte Zeichen in vom Radiologen markierten Läsionen (erkannte Mikrokalzifikation/ Verdichtung)
4. Richtig-negative Zeichen (RN): vom CAD-System in unauffälligen Gebieten nicht gesetzte Marker

Die Auswertung der Ergebnisse wurde mit Unterstützung des Institutes für Medizinische Statistik der Friedrich-Schiller-Universität Jena mittels einer deskriptiven Statistik durchgeführt. Für den relativ geringen Umfang der

Stichproben wurde ein nichtparametrischer Test für mehr als 2 Stichproben verwendet. Es erfolgte so für die Mammographie, die Magnetresonanzmammographie und die CAD-Analyse neben der Berechnung von Sensitivität und Spezifität die Signifikanzprüfung der 3 verbundenen Stichproben mittels Cochran-Test. Die Bestimmung der Signifikanz für den Vergleich für jeweils nur zwei der verwendeten Methoden erfolgt über den Mc-Nemar-Test.

Die Sensitivität kennzeichnet den Teil der als krank erkannten an der Gesamtzahl der wirklich erkrankten Personen. Eine weitere Möglichkeit, um die Wertigkeit eines diagnostischen Verfahrens zu charakterisieren, besteht in der Bestimmung der Spezifität. Diese Größe beschreibt den Anteil der als gesund gewerteten an der Gesamtzahl der wirklich gesunden Personen.

Für den Vergleich stand die Form einer ROC- und einer FROC-Analyse zur Verfügung. Beide zum Einsatz kommenden Methoden, sowie ihre Vor- und Nachteile sind nachfolgend dargestellt.

Mit der Verwendung von „receiver operating characteristics“ (ROC-Kurven) besteht die Möglichkeit zur Beschreibung der Güte diagnostischer Verfahren. Häufig setzt man diese ein, um neue bildgebende Verfahren mit bereits etablierten Verfahren zu vergleichen. In den Kurven wird der Anteil der richtig-positiven Werte über dem Anteil der falsch-positiven Werte abgetragen. Die Fläche unter der entstandenen Kurve kann als Marker für die Qualität des jeweiligen Verfahrens gewertet werden [105]. ROC-Analysen zur Beurteilung computerassistierter Diagnostik können auf verschiedene Art und Weise geführt werden. Es kann bei der Detektion suspekter Bezirke der direkte Vergleich zwischen CAD-System und einem definierten Goldstandard (Mammographie bzw. MR-Mammographie/ Biopsie) durchgeführt werden oder auch das Ergebnis einer Untersuchung mit und ohne Unterstützung des CAD-Systems gemessen werden [105]. Nachteil von ROC-Analysen ist, dass Lokalisation und Anzahl der gefundenen Läsionen unberücksichtigt bleiben- das heißt, eine Aufnahme wird als positiv gewertet, wenn mindestens ein Marker in dieser Aufnahme zu finden ist. Es wird nicht analysiert, ob der Marker an der Position gesetzt wird, an welcher sich die wirkliche Läsion befindet [105].



In der „free-response receiver operating characteristic“ (FROC) wird dieser Nachteil korrigiert. Eine positive Wertung (richtig positiv) erfolgt nur dann, wenn die Lokalisation von detektierter Läsion und wahrer Läsion übereinstimmen [106]. Für die Mammæ, bei denen entweder FN-, FP- oder RP-Zuweisungen gleichzeitig auftraten, war eine eindeutige Zuweisung der durch das CAD-System gesetzten Markierungen sowie die problemlose Bestimmung von Sensitivität und Spezifität möglich. Die Anzahl richtig-negativer Zuweisungen ließ sich für Markierungen nicht bestimmen, da es unendlich viele Möglichkeiten beziehungsweise mögliche Lokalisationen auf einer Mammographie gab. Bei der Zuweisung der Mammographien aufgrund gesetzter Markierungen wurden diese dann als „richtig-negativ“ eingestuft, wenn durch den „ImageChecker“ keine Markierungen gesetzt wurden.

Ein Problem bei der Auswertung bildeten Mammographien, in denen mehrere Markierungen verschiedener Dignität (richtig-negativ, falsch-negativ, falsch-positiv, richtig-positiv) vorkamen. So waren in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv falsch-positive oder falsch-negative Markierungen neben richtig-positiven Markierungen auf der gleichen Mammographie-Aufnahme anzutreffen und eine Zuordnung dieser Mammographie zu oben genannten Klassifikationen konnte deshalb nicht eindeutig erfolgen. Um diese Fälle nicht aus der Betrachtung und Auswertung auszuschließen und um eine Relation der richtig-positiven Marker bezogen auf die Gesamtheit aller durch das CAD-System gesetzten Marker herzustellen, wurde für die Markierungen der positive Vorhersagewert ( $PPV_{\text{Mark}}$ ) als Quotient aus richtig-positiven Markierungen und der Summe aller gesetzten Markierungen (richtig-positive und falsch-positive Markierungen) berechnet und dargestellt.

$$\text{Positiver Vorhersagewert: } PPV_{\text{Mark}} = \frac{(\text{Richtig} - \text{positive})}{(\text{Richtig} - \text{positive}) + (\text{Falsch} - \text{positive})}$$

- War  $PPV_{\text{Mark}}$  = nicht definiert, so lagen weder richtig-positive noch falsch-positive Marker vor.
- War  $PPV_{\text{Mark}}$  = 0, so lagen falsch-positive Markierungen vor. Richtig-positive Marker fehlten.

- War  $PPV_{\text{Mark}} = 1$ , so lagen richtig positive Markierungen vor. In diesem Fall fehlten falsch-positive Markierungen.
- War  $0 < PPV_{\text{Mark}} < 1$ , so galt die suspekte Region als detektiert und wurde als richtig-positiv eingestuft, wenn der positive Vorhersagewert der Markierungen größer oder gleich den jeweilig betrachteten Vorhersagewerten war. Die Fälle, in denen der  $PPV_{\text{Mark}}$  kleiner war als der betrachtete Vorhersagewert, galten als nicht detektiert.

Für jede Mamma konnte so aufgrund der gesetzten Markierungen der positive Vorhersagewerte ( $PPV_{\text{Mark}}$ ) berechnet werden. Es wurden in Abhängigkeit der Anzahl richtig- und falsch-positiver Markierungen bei Mikrokalzifikationen die positiven Vorhersagewerte 0/ 0,5/ 1 und bei Verdichtungen 0/ 0,25/ 0,5/ 0,67/ 1 erzielt. Für jeden dieser aufgetretenen positiven Vorhersagewerte wurde die Sensitivität berechnet. Die Mammographien, deren  $PPV_{\text{Mark}}$  größer oder gleich diesen betrachteten Vorhersagewerten waren, galten als durch das CAD-System korrekt markierte Läsionen und wurden als richtig-positiv gewertet. So vergrößerte sich das analysierte Studienkollektiv mit fallendem betrachteten positiven Vorhersagewert. Die Kombinationen aus falsch-positiven und falsch-negativen Markierungen wurden als „falsch-negativ“ eingestuft, da keiner der gesetzten Markierungen die richtige Lokalisation der malignen Verdichtung beschrieb.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientenkollektiv**

Von 100 in die Studie aufgenommenen Patientinnen konnte bei 86 Patientinnen eine Verlaufskontrolle zwischen 13 und 54 Monaten durchgeführt werden. Hieraus ergab sich eine mittlere Verlaufskontrolle von 37 Monaten. Alle zur Erstuntersuchung karzinomfreien Mammae waren auch zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung ohne Anhalt für ein Mammakarzinom. Mit hinreichender Sicherheit konnten so 160 gesunde Mammae (12 einseitige und 74 beidseitige Kontrollen [148 Mammae]) und 15 Mammae mit Karzinom in die Auswertung einbezogen werden. Eine Kontaktaufnahme mit Patientinnen ohne Verlaufskontrolle war nicht möglich, da diese unbekannt verzogen oder verstorben waren. Als Todesursache konnte in keinem Fall ein Mammakarzinom gefunden werden. Bei 3 Patientinnen mit einseitigem Karzinom der Brust lag für die kontralaterale Seite keine Verlaufskontrolle vor, weshalb diese Mammae aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden.

### **4.2 Histologisch gesicherte Läsionen**

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung fanden sich im Patientenkollektiv 86 Studienteilnehmerinnen ohne oder mit gutartigen Veränderungen der Brust. Welche gutartigen Veränderungen in der durchgeführten Studie auftraten, wird in Kapitel 4.4.4 dargestellt. Bei 14 Patientinnen wurden insgesamt 15 Mammakarzinome detektiert, da in einem Fall ein Mammakarzinom bilateral vorlag. Die histologischen Befunde und ihre Häufigkeit in der Studiengruppe verteilten sich wie in nachstehender Tabelle.

Tabelle 8: Histologische Diagnose der aufgetretenen Tumoren (n=15) im Screeningkollektiv von 175 Mammae

	Anzahl n	Anteil (%)
Lobuläres Carcinoma in situ	1	6,7
Duktales Carcinoma in situ	2	13,3
Invasiv duktales Karzinom	6	40,0
Invasiv lobuläres Karzinom	1	6,7
Invasiv tubuläres Karzinom	2	13,3
Invasiv lobuläres Karzinom + duktales Karzinom	2	13,3
Invasiv tubuläres Karzinom + invasiv duktales Karzinom	1	6,7
Summe	15	100

Mit dem untersuchten Patientenkollektiv wurden insgesamt 175 Mammae in die Betrachtung einbezogen. In 36 von 175 Fällen (20,6%) wurde aufgrund mindestens einer suspekten Untersuchung die Indikation zur histologischen Sicherung des Befundes gestellt. Dabei war in 24 Fällen (66,7%) eine suspekte bzw. maligne Befundung der MR-Mammographie Anlass zur Biopsie. In 12 Fällen (33,3%) erfolgte die Gewinnung einer Histologie aufgrund eines Verdachtes in der Mammographie.

Insgesamt wurde damit der Verdacht der Malignität bei 15 der 36 durchgeführten Biopsien (41,7%) bestätigt. Dabei stellte sich in 14 Fällen (93,3%) ein suspekter MR-Mammographiefund dar. In einem der 12 Probebiopsien (8,3%), die infolge suspekten Mammographiefundes durchgeführt wurden, ergab sich ein maligner Befund, welcher nicht in der MR-Mammographie nachzuweisen war.

Bei einer Patientin mit histologisch gesichertem malignem Tumor wurden keine Parenchymveränderungen im Sinne von Verdichtungen gefunden. Lediglich die Mikrokalzifikationen boten Anhalt für Malignität.

### 4.3 Analyse und Vergleich der verwendeten Untersuchungsverfahren

Während für die Analyse von Mammographie, MR-Mammographie und Biopsie die Einteilung in 4 Kategorien erfolgte, war durch das CAD-System nur die Unterteilung in „suspekt“ und „nicht suspekt“ möglich.

Die Verteilung der in der Studie verwendeten Verfahren und Kombinationen von Verfahren nach dem Befund wird in Tabelle 9 und 10 dargestellt. Hier erfolgte die getrennte Auswertung für die Fälle mit und ohne nachgewiesenem Karzinom. Es handelt sich bei den aufgeführten Angaben jeweils um die Anzahl betroffener Mammae.

Bei den Mammae mit Karzinom überwog die Anzahl suspekter Befunde bei jeder eingesetzten Untersuchungsmethode. Es wurden von den in der Studiengruppe aufgetretenen 15 Krebsfällen durch die Mammographie 14 (93,3%), mittels MR-Mammographie 14 (93,3%) und durch das CAD-System 9 Fälle (60%) markiert (Abbildung 6). In der durchgeführten Signifikanzprüfung mittels Cochran-Test für alle 3 Stichproben konnten diese Ergebnisse innerhalb eines 5-Prozent-Signifikanzniveaus als signifikant dargestellt werden ( $p=0,037$ ). Für den Vergleich zweier Verfahren miteinander ließ sich innerhalb eines 10-Prozent-Signifikanzniveaus mittels Mc-Nemar-Test nur für Mammographie und CAD ( $p=0,063$ ) ein signifikantes Ergebnis belegen. Der Vergleich von Mammographie und MR-Mammographie ( $p=1,000$ ) sowie von MR-Mammographie und CAD ( $p=0,125$ ) war hier nicht signifikant.

Tabelle 9: Darstellung der Befunde für die Untersuchungsverfahren Mammographie (Ma), MR-Mammographie (MRT) und das CAD-System (CAD) bei Mammae mit Karzinom ( $n=15$ )

Befundklassifikation	Ma	MRT	CAD
Nicht markiert (falsch-negativ)	1	1	6
Markiert (richtig-positiv)	14	14	9
Gesamt	15	15	15

( $p=0,037$ )

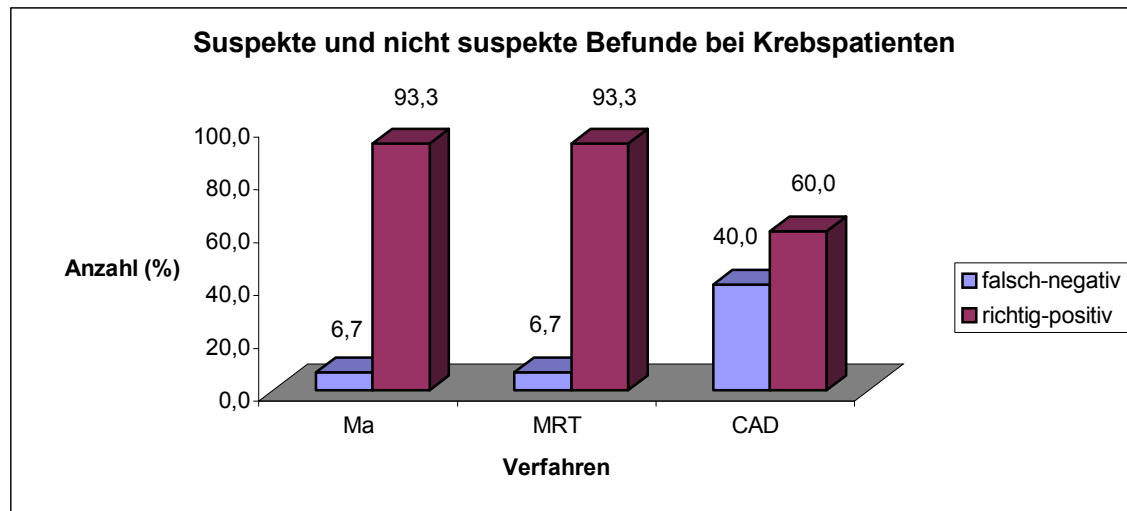


Abbildung 6: Darstellung suspekter und nicht suspekter Befunde anhand der Markierungen für die Untersuchungsverfahren Mammographie (Ma), MRT und das CAD-System (CAD) bei Mammæ mit Karzinom (n=15)

In der Gruppe der gesunden Mammæ überwog mit Ausnahme der CAD-Analyse in allen zur Befundung verwendeten Methoden der Anteil nicht suspekter Befunde. Der Anteil suspekter Befunde liegt bei diesen Verfahren zwischen 6,3 und 10,6 Prozent. Bei der Diagnostik mittels CAD-System finden sich in 75% der untersuchten Mammæ suspekte Befunde (Abbildung 7). Auch hier erfolgte für alle 3 Stichproben die Signifikanzprüfung mit dem Cochran-Test. Es ergab sich ein hochsignifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ). Für den Vergleich von zwei Verfahren miteinander, ergaben sich mittels Mc-Nemar-Test für Mammographie und CAD ( $p < 0,001$ ) und MR-Mammographie und CAD ( $p < 0,001$ ) hochsignifikante Ergebnisse. Die Aussage für Mammographie und MR-Mammographie ( $p = 0,678$ ) war nicht signifikant.

Tabelle 10: Darstellung der Befunde für die Untersuchungsverfahren Mammographie (Ma), MR-Mammographie (MRT) und das CAD-System (CAD) bei Mammæ ohne Karzinom (n=160)

Befundklassifikation	Ma	MRT	CAD
Nicht markiert (richtig-negativ)	143	150	40
Markiert (falsch-positiv)	17	10	120
Gesamt	160	160	160

(p<0,001)

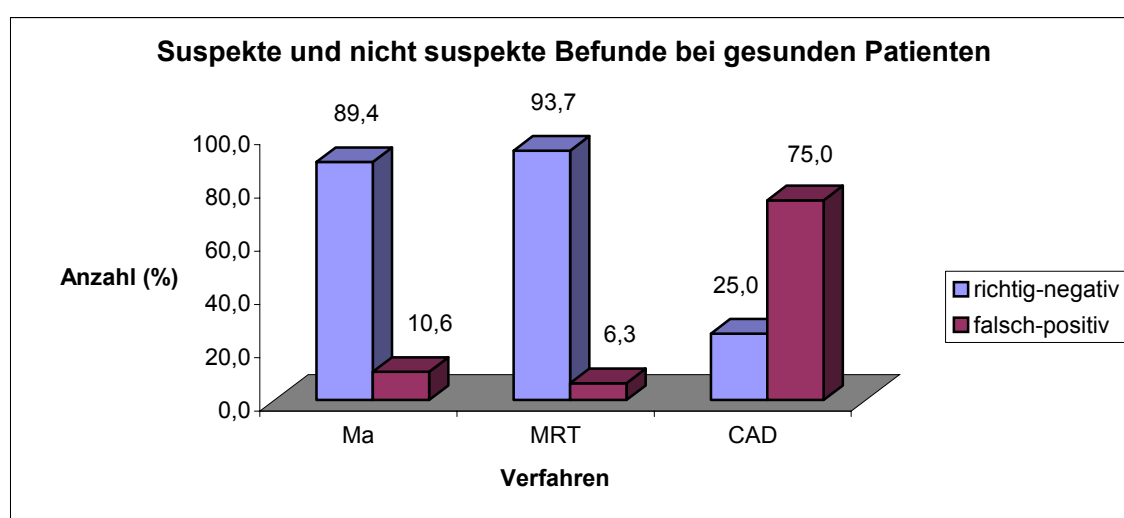


Abbildung 7: Darstellung suspekter und nicht suspekter Befunde anhand der Markierungen für die Untersuchungsverfahren Mammographie (Ma), MRT und das CAD-System (CAD) bei Mammæ ohne Karzinom (n=160)

Bei den Mammæ mit Karzinom (n=15) stimmte die Diagnose eines einzigen suspekten Befundes (richtig-positiv) zwischen CAD-Analyse und Mammographie überein. Bei den nicht suspekten Befunden fand sich hier beim Vergleich von CAD-Analyse und Mammographie in einem von sechs Fällen eine Übereinstimmung.

In der Gruppe der Mammæ ohne Malignom (n=160) wurden in 14 Fällen vom CAD-System und Mammographie gleichzeitig suspekter Befunde (falsch-positiv) gekennzeichnet. Die Einstufung als „nicht suspekt“ (richtig-negativ) erfolgte in

dieser Gruppe bei Vergleich von CAD-System mit der Mammographie in 46 Fällen (28,8%) identisch.

Für die Brüste, bei denen bei der Diagnosevergabe keine Übereinstimmung erzielt wurde, konnte durch Einsatz des „ImageChecker M1000“ in der Gruppe der Mammæ mit Karzinom keine Verbesserung der Detektionrate von Mammakarzinomen erreicht werden. In der Gruppe der gesunden Mammæ erfolgte durch die Mammographie in 3 Fällen (1,9%) eine falsch-positive Einstufung, während durch das CAD-System eine richtig-negative Zuordnung vorlag.

#### **4.4 Ergebnisse der CAD-Analyse**

##### **4.4.1 Korrekt erkanntte Karzinome**

Durch das CAD-System „ImageChecker M1000“ wurde der maligne Tumor in 9 von 15 Fällen erkannt. Bezugnehmend darauf ergibt sich somit eine Sensitivität von 60%.

Die histologisch gesicherten Läsionen wurden in einem Fall (11,1%) anhand suspekter Mikrokalzifikationen markiert. In 5 Fällen (55,6%) geschah die Identifikation des Malignoms nur aufgrund sternförmiger Parenchymverdichtungen. In 3 Fällen (33,3%) traten beide Merkmale gemeinsam auf. Somit wurden 4 der 7 (57,1%) mit Mikrokalzifikationen einhergehenden malignen Läsionen durch das CAD-System korrekt angezeigt und 8 von 14 (57,1%) sternförmigen malignen Verdichtungen vom CAD-System richtig gefunden.

Dabei fanden sich Mikrokalzifikationen in 3 von 4 Fällen auf kranio-kaudaler und medio-lateraler Aufnahme. Bei den Verdichtungen erfolgte die Darstellung in 6 Fällen in zwei Ebenen und in zwei Fällen nur in einer Ebene (kranio-kaudal oder medio-lateral). Insgesamt konnten bezüglich der erkannten Läsionen diese in beiden Ebenen in 7 Fällen (77,8%) richtig markiert werden. In 2 Fällen (22,2%) wurde die Läsion in einer Ebene erkannt.

Alle Karzinome waren kleiner als 5 cm. Bei 5 der 15 Karzinome fand sich eine Tumorgroße unter 1 cm. Ein Karzinom, das im Patientenkollektiv auftrat, war



nicht größer als 0,5 cm. Dieses wurde durch den „ImageChecker“ markiert. Die nachfolgende Tabelle bietet Aufschluss über die Detektionsrate durch das CAD-System hinsichtlich Tumorgröße und Histologie.

Tabelle 11: Histologische Diagnose und Tumorgröße der detektierten/ aufgetretenen malignen Tumoren im Screeningkollektiv. Die Detektion erfolgte durch das CAD-System anhand der Erkennung von Mikrokalzifikationen und/ oder Verdichtungen.

	$T \leq 0,5 \text{ cm}$	$0,5 \text{ cm} < T \leq 1 \text{ cm}$	$1 \text{ cm} < T \leq 2 \text{ cm}$	$2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$
Lobuläres Cis		0/1		
Duktales Cis	1/1		1/1	
Invasiv duktales Ca			2/3	2/3
Invasiv lobuläres Ca			1/1	
Invasiv tubuläres Ca		1/2		
Invasiv lobuläres Ca + duktales Cis			0/1	0/1
Invasiv tubuläres Ca + invasiv duktales Ca		1/1		
Summe	1/1	2/4	4/6	2/4

T=Tumorgröße

#### 4.4.2 Nicht erkannte Karzinome

In 6 von 15 Fällen (40%) wurde durch das CAD-System das Karzinom nicht erkannt. Alle nicht erkannten Tumoren waren größer als 0,5 cm.

5 dieser 6 nicht erkannten Karzinome wiesen keinen Mikrokalk auf und wären nur anhand der Verdichtungsherde zu erkennen gewesen. In einem Fall war Mikrokalk vorhanden, welcher vom CAD-System jedoch nicht erkannt wurde.

#### 4.4.3 Korrekt und nicht korrekt gesetzte sowie fehlende Markierungen

Das CAD-System „ImageChecker M1000“ markierte bei den 350 untersuchten Mammographiefilmen 258 sternförmige Verdichtungen. Damit betrug die Markerdichte pro Mammographiefilm für Verdichtungen 0,74. Nach histologischer

Untersuchung ließ sich bei lediglich 14 der 258 gesetzten Marker (5,4%) ein Karzinom der Brust bestätigen. Damit wurden 244 Markierungen (94,6%) zur Markierung maligner Verdichtungen falsch gesetzt. In 14 Fällen erfolgte keine Markierung der malignen Verdichtungen.

Bei den Mikrokalzifikationen setzte das CAD-System insgesamt 55 Markierungen. Damit wurde bei unserem Patientenkollektiv eine Markerichte für Mikrokalk von 0,16 Markern pro Mammographiefilm erreicht. 14 Markierungen (25,5%) von insgesamt 55 gesetzten Markern entsprachen vorhandenem und vom Radiologen beschriebenem Mikrokalk. In 41 Fällen (74,5%) wurde Mikrokalk fälschlicherweise markiert. Eine Markierung malignen Mikrokalkes wurde in 8 Fällen nicht durchgeführt.

Die Verteilung der gesetzten Marker für Mikrokalzifikationen und maligne Verdichtungen werden in Tabelle 12 und Abbildung 8 veranschaulicht:

Tabelle 12: Absolute Anzahl der vom CAD-System gesetzten Marker (richtig-positiv, falsch-positiv) sowie der fehlenden Markierungen (falsch-negativ) für Mikrokalzifikationen und maligne Verdichtungsherde

Markierungen	Mikrokalzifikationen	Karzinom. Verdichtungen
Goldstandard (gesamt)	22	28
CAD (gesamt)	55	258
Richtig-positiv	14 (25,5%)	14 (5,4%)
Falsch-positiv	41 (74,5%)	242 (94,6%)
Falsch-negativ	8	14

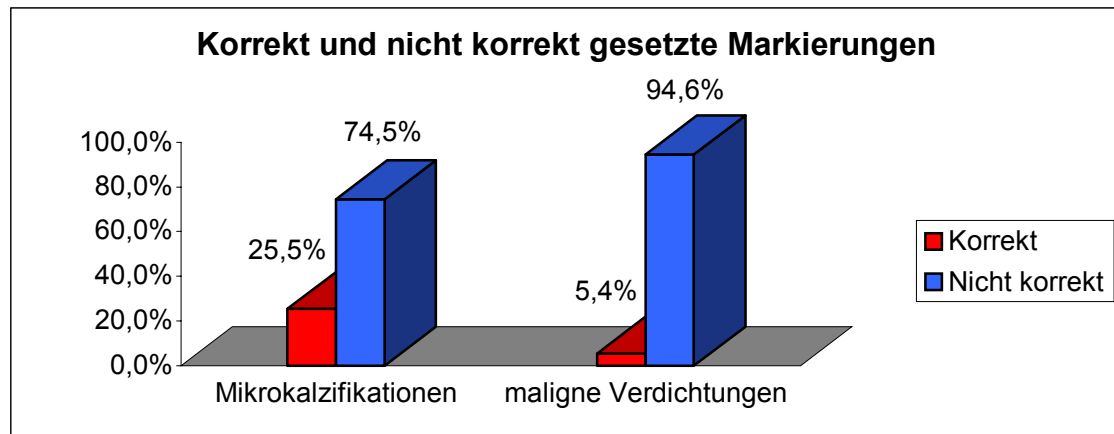


Abbildung 8: Prozentualer Anteil korrekt und nicht korrekt gesetzter Markierungen durch das CAD-System bezogen auf die Gesamtzahl der Markierungen bei Mikrokalzifikationen und Verdichtungsherden.

#### 4.4.4 Morphologisches Korrelat nicht korrekt gesetzter und fehlende Markierungen

Die Analyse der nicht korrekt gesetzten Markierungen (falsch-positiv) ergab für Mikrokalzifikationen, dass es sich hierbei in 48,8% um Gefäßkalk handelt. Bei den Verdichtungen dominierten mit 34% mastopathische Veränderungen. Die absolute Zahl falsch-positiver Mikrokalzifikationen pro Bild betrug 0,12. Bei den Verdichtungen wurden 0,69 falsch-positive Markierungen pro Bild gesetzt. Es ergibt sich eine Gesamtzahl von 0,89 falsch-positiven Markierungen pro Bild.

Welche Korrelate das CAD-System markierte, zeigen die folgenden Diagramme (Abbildung 9, 11). In den nachfolgenden Mammographie-Abbildungen (Abbildung 10, 12) sind jeweils für Kalzifikationen und Verdichtungen Beispiele für Ursachen falsch-positiver Markierung dargestellt.

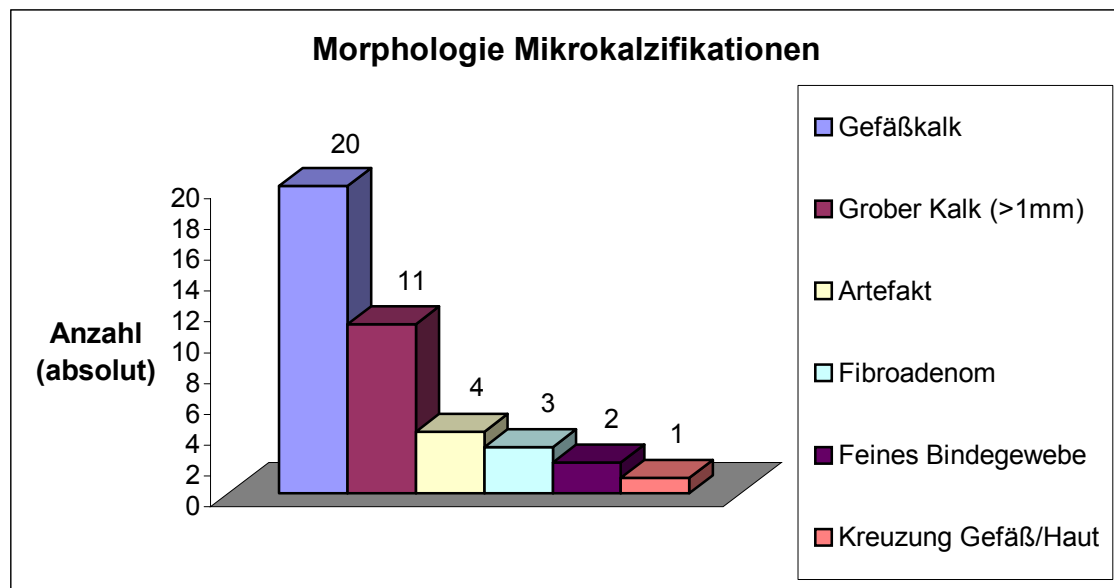


Abbildung 9: Röntgenmorphologisches Korrelat der durch das CAD-System nicht korrekt gesetzten Markierungen (n=41) bei Mikrokalzifikationen

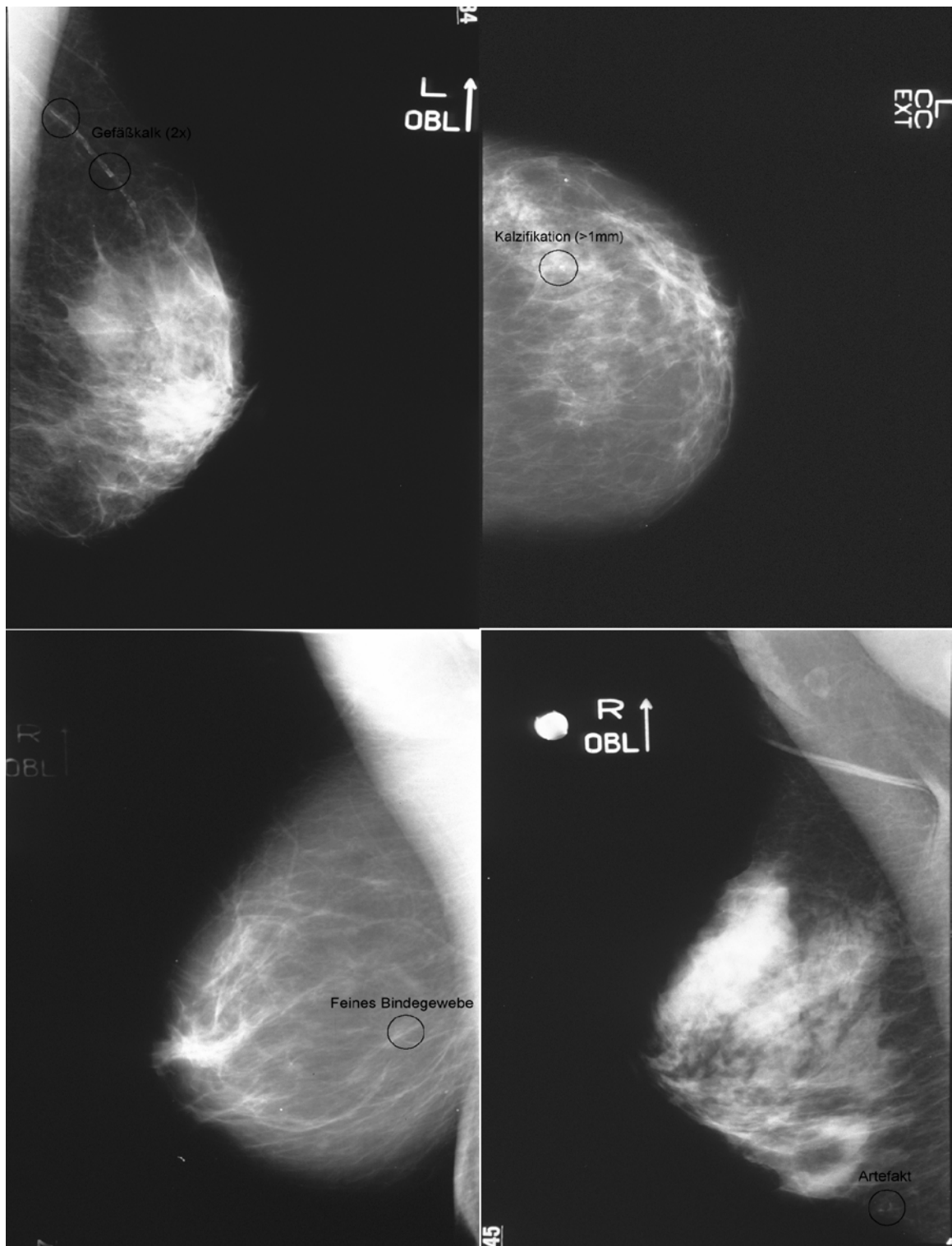


Abbildung 10: Beispiele für falsch-positive Markierungen des CAD-Systems bei Mikrokalzifikationen: Gefäßkalk (links oben), grobe Kalzifikationen (rechts oben), feines Bindegewebe (links unten), Bildartefakt (rechts unten)

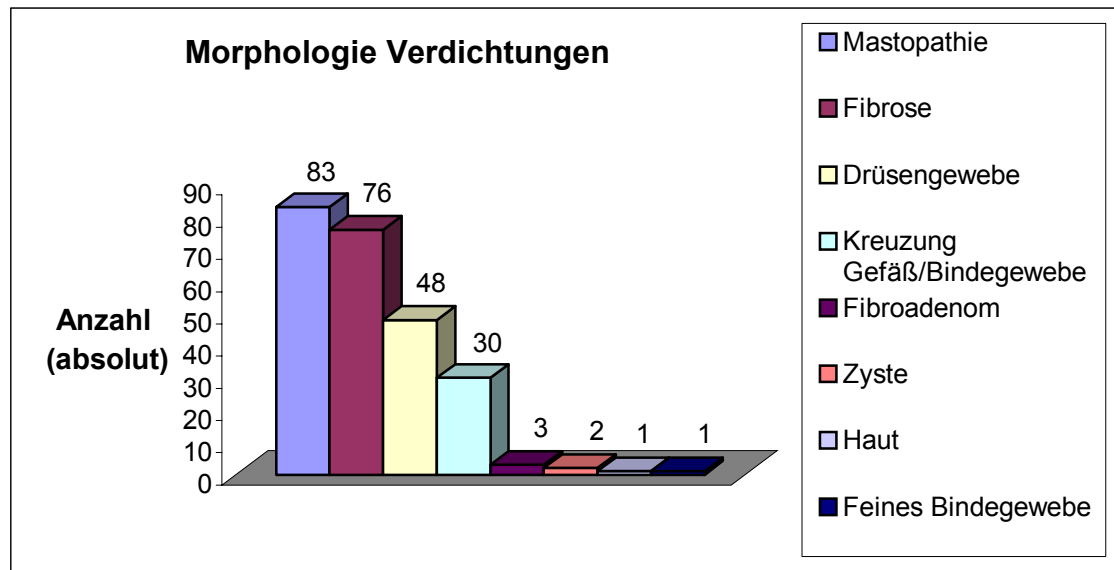


Abbildung 11: Röntgenmorphologisches Korrelat der durch das CAD-System nicht korrekt gesetzten Markierungen (n=244) bei malignen Verdichtungen

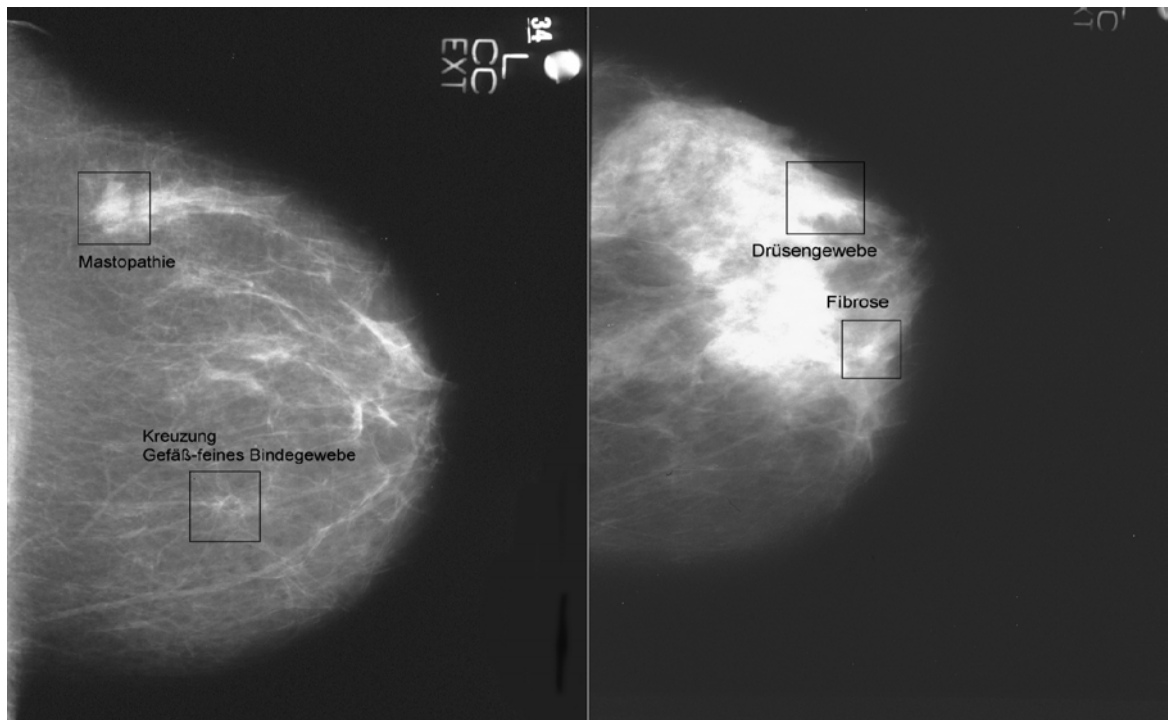


Abbildung 12: Beispiele für falsch-positive Markierungen des CAD-Systems bei Verdichtungen: Mastopathie, Kreuzung zwischen Gefäß und feinem Bindegewebe (links), Fibrose, Drüsengewebe (rechts)

#### 4.4.5 ROC-Analyse

Mikrokalk oder maligner Verdichtungsherd werden als detektiert eingestuft, wenn mindestens eine Markierung in mindestens einer Ebene gesetzt wird. Grundlage für einen Vergleich bildete für Mikrokalzifikationen die mammographische Verlaufskontrolle und für maligne Verdichtungen der Befund aus MRT beziehungsweise Histologie. Dabei blieb die Lokalisation des Markers innerhalb der Mammographie-Aufnahme unberücksichtigt. Gruppen von falsch-positiven und richtig-positiven sowie von falsch-positiven und falsch-negativen Werten wurden als richtig markiert gewertet (Tabelle 13).

Tabelle 13: Einstufung der Mammæ nach den gesetzten Markierungen durch das CAD-System sowie Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert für maligne Mikrokalzifikationen und maligne Verdichtungen in der ROC-Analyse für Mammæ mit Verlaufskontrolle (n=175)

	<i>Maligner Mikrokalk</i>	<i>Maligne Verdichtungen</i>
<i>Richtig-negative</i>	144	39
<i>Falsch-negative</i>	3	5
<i>Falsch-positive</i>	24	122
<i>Richtig-positive</i>	4	9
<i>Positiver Vorhersagewert</i>	0,14	0,07
<i>Negativer Vorhersagewert</i>	0,98	0,87
<i>Sensitivität</i>	57,1%	64,3%
<i>Spezifität</i>	85,7%	24,2%

Für die Detektion von malignen Mikrokalzifikationen ergibt sich eine Sensitivität von 57,1% bei einer Spezifität von 85,7%. Maligne Verdichtungen der Brust lassen sich durch den „ImageChecker“ mit einer Sensitivität von 64,3% detektieren, wobei die Spezifität hier 24,2% beträgt.

#### 4.4.6 FROC-Analyse

Bei der FROC-Analyse werden Mikrokalzifikationen und maligne Verdichtungen als „erkannt“ gewertet, wenn sich der Marker (Dreieck oder Stern) in der Lokalisation der suspekten Struktur befindet. Wurde mehr als ein Marker pro Mamma gesetzt, war eine eindeutige Zuordnung der Brust nach Dignität (richtig-negativ, falsch-negativ, falsch-positiv, richtig-positiv) nicht möglich.

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv traten neben Markierungen durch nur einen Marker die in Tabelle 14 dargestellten Markerkombinationen auf.

Tabelle 14: Verteilung der durch das CAD-System gesetzten Markierungen nach ihrer Dignität, bezogen auf die untersuchten Mammæ (n=175)

Aufteilung gesetzter Marker	Mikrokalzifikationen	Verdichtungen
<b>Eindeutige Zuweisung:</b>		
Richtig-negativ	144	39
Falsch-negativ	3	5
Falsch-positiv	24	122
Richtig-positiv	2	2
<b>Aufgetretene Kombinationen:</b>		
Richtig-positiv / Falsch-positiv	1	4
Richtig-positiv / Falsch-negativ	1	0
Falsch-positiv / Falsch-negativ	0	1
Richtig-positiv / Falsch-positiv / Falsch-negativ	0	2
<b>Gesamt:</b>	175	175

Die eindeutige Zuweisung kann bei Mikrokalzifikationen in 173 Fällen (98,8%) und bei Verdichtungen in 168 Fällen (96,0%) getroffen werden. Für diese Teilkollektive ergeben sich die in Tabelle 15 verdeutlichten Sensitivitäten, Spezifitäten sowie positive und negative Vorhersagewerte.



Tabelle 15: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert bei Mikrokalzifikationen und Verdichtungen für die Teilkollektive n mit eindeutiger Zuweisung durch das CAD-System

	<i>Mikroverkalkungen (n=173)</i>	<i>Verdichtungen (n=168)</i>
<i>Positiver Vorhersagewert</i>	0,08	0,01
<i>Negativer Vorhersagewert</i>	0,98	0,89
<i>Sensitivität</i>	40,0%	28,6%
<i>Spezifität</i>	85,7%	24,2%

Für die Mammæ, in welchen Markerkombinationen auftraten, erfolgte die Beurteilung und Zuordnung mittels Bestimmung des positiven Vorhersagewertes für Markierungen  $PPV_{\text{Mark}}$  der jeweiligen Mamma.

Bei Mikrokalzifikationen und malignen Verdichtungen entstanden so die in Tabelle 16 dargestellten positive Vorhersagewerte.

Tabelle 16: Wert der aufgetretenen positiven Vorhersagewerte  $PPV_{\text{Mark}}$  und Anzahl der hinzukommenden Markerkombinationen für die Mammæ mit Markerkombination n

Größe des Positiven Vorhersagewert $PPV_{\text{Mark}}$	Anzahl der aufgetretenen Markerkombinationen	
	Mikroverkalkungen (n=2)	Verdichtungen (n=7)
1	1	
0,67		3
0,5	1	1
0,25		2
0		1

Zum Patientenkollektiv der Mammæ mit eindeutigen Zuweisungen wurden die Markerkombinationen hinzugefügt und als richtig-positiv gewertet, deren  $PPV_{\text{Mark}}$  größer oder gleich dem betrachteten  $PPV_{\text{Mark}}$  war. Je kleiner dabei der betrachtete Vorhersagewert war, desto größer war das in die Auswertung einbezogene Patientenkollektiv. So steigt in Abhängigkeit davon bei konstanter Spezifität die Sensitivität, je häufiger neben richtig-positiven Markierungen falsch-

positive Markierungen toleriert werden. Da falsch-negative Markierungen in die oben genannte Gleichung nicht einfließen, wird die bei malignen Mikrokalzifikationen aufgetretene Markerkombination von richtig-positiven und falsch-negativen Werten mit einem  $PPV_{\text{Mark}} = 1$  als richtig-positiv eingestuft.

Die Ergebnisse werden in nachfolgenden Tabellen (Tabelle 17, 18) dargestellt.

Tabelle 17: Darstellung von richtig-negativen (RN), falsch-negativen (FN), falsch-positiven (FP), richtig-positiven (RP) Werten und der sich daraus berechnenden Sensitivität für unterschiedliche positive Vorhersagewerte der Markierungen ( $PPV_{\text{Mark}}$ ) für maligne Mikrokalzifikationen mittels CAD-System

<b><math>PPV_{\text{Mark}}</math></b>	<b><i>RN</i></b>	<b><i>FN</i></b>	<b><i>FP</i></b>	<b><i>RP</i></b>	<b><i>Gewertete Mammæ</i></b>	<b><i>Sensitivität</i></b>
1,0	144	3	24	3	174	50%
0,5	144	3	24	4	175	57,1%
0	144	3	24	4	175	57,1%

Tabelle 18: Darstellung von richtig-negativen (RN), falsch-negativen (FN), falsch-positiven (FP), richtig-positiven (RP) Werten und der sich daraus berechnenden Sensitivität für unterschiedliche positive Vorhersagewerte der Markierungen ( $PPV_{\text{Mark}}$ ) bei malignen Verdichtungen mittels CAD-System

<b><math>PPV_{\text{Mark}}</math></b>	<b><i>RN</i></b>	<b><i>FN*</i></b>	<b><i>FP</i></b>	<b><i>RP</i></b>	<b><i>Gewertete Mammæ</i></b>	<b><i>Sensitivität</i></b>
1,0	39	6	122	2	169	25,0%
0,67	39	6	122	5	172	45,5%
0,5	39	6	122	6	173	50,0%
0,25	39	6	122	8	175	57,1%
0	39	6	122	8	175	57,1%

(FN\*- die Anzahl falsch-negativer Werte setzt sich aus 5 eindeutigen Zuweisungen und einer Markerkombination von falsch-positiven und falsch-negativen Werten zusammen)

Mit sinkendem positiven Vorhersagewert der Markierungen steigt die Sensitivität. Während bei Mikrokalzifikationen nur geringe Sensitivitätsveränderungen

auftreten, ist bei den Verdichtungen eine deutliche Zunahme der Sensitivität bei vermindertem positiven Vorhersagewert  $PPV_{\text{Mark}}$  nachzuvollziehen. Dies wird in Abbildung 13 veranschaulicht.

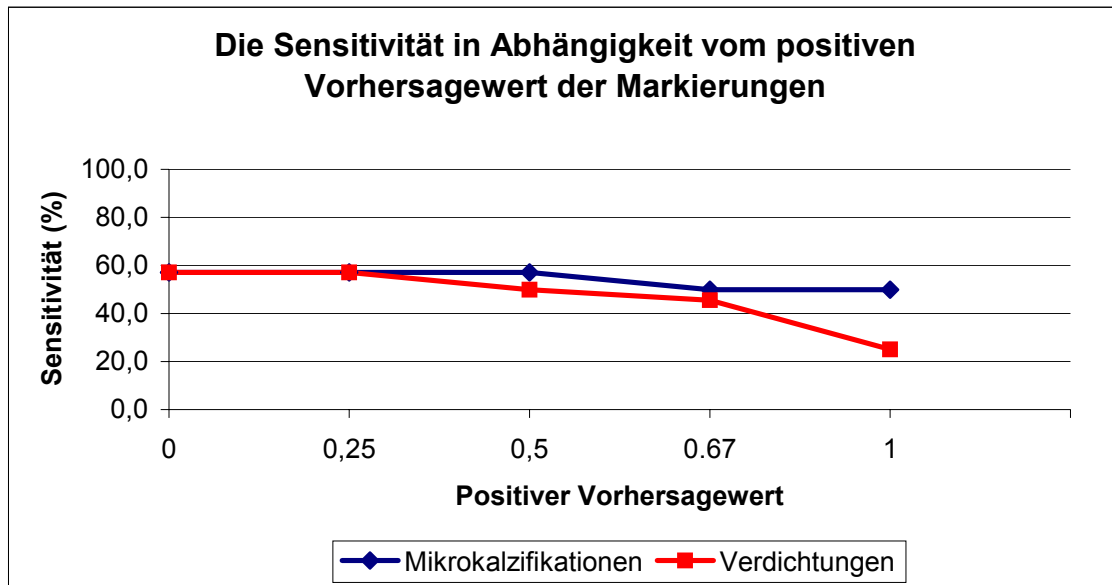


Abbildung 13: Darstellung der Sensitivität in Abhängigkeit vom positiven Vorhersagewert der Markierungen in der FROC-Analyse des CAD-Systems

#### 4.5 Erkennung von suspekten Läsionen und Verbesserung der Detektionsrate

Bei den Mikrokalzifikationen wurde durch das CAD-System keine Verbesserung der Detektion erreicht. In 7 Fällen lagen maligne Verkalkungen vor. Der „ImageChecker“ erkannte diese in 4 von 7 Fällen (57,1%).

Bei den malignen Verdichtungen wurden von 15 Karzinomen durch die Befundung des Radiologen in der Mammographie in 14 Fällen (93,3%) Verdichtungen identifiziert. Unter Hinzunahme der Sonographie wurden alle suspekten Verdichtungen identifiziert. Der „ImageChecker“ erkannte 8 ( 57,1%) der aufgetretenen Karzinome sicher, welche anhand suspekter Verdichtungen auffielen. Insgesamt gelang es dem CAD-System, durch Detektion maligner Mikrokalzifikationen und/oder maligner Verdichtungen 9 der 15 Mammakarzinome zu erkennen.

Das Karzinom, welches mittels Mammographie nicht diagnostiziert werden konnte, wurde auch vom CAD-System nicht erkannt.

#### **4.6 Einbindung des CAD-Systems in klinische Routine und Screeningmammographie**

Das CAD-System „ImageChecker M1000“ ließ sich aufgrund seiner einfachen Bedienung und Kompaktheit schnell in die bestehenden Arbeitsabläufe der Mammographie-Einheit einbinden und erreichte eine rasche Akzeptanz bei Arzt und MTRA. Bereits nach kurzer Einlernzeit von etwa 5-7 Arbeitsabläufen arbeiteten die MRTA selbständig und ohne das Auftreten von Fehlern. Dabei wurde der Filmdigitalisierer nahe der Röntgen-Einheit aufgestellt, so dass zusätzliche Wegstrecken von nur etwa 5 Metern anfielen und das Digitalisieren der Mammographien parallel oder in freier Zeit während der klinischen Routine durchgeführt werden konnte. Der nötige Zeitaufwand für das Scannen von 4 Mammographien bei Verwendung eines 18x24cm Filmes dauerte etwa 6-8 Minuten. Der zeitliche Mehraufwand für eine MTRA pro Patientin betrug im Mittel 5 Minuten und wurde durch das Einlegen und die Entnahme der Mammographien am Scanner sowie das Aufhängen der Mammographien am Alternator verursacht. Die Übertragung des digitalisierten Bild vom Scanner zum Anzeigerechner benötigte eine weitere Minute.

Hier erfolgt die gleichzeitige Präsentation von kranio-kaudalen und medio-lateralen Aufnahmen beider Seiten sowie die Speicherung der Bilddaten, so dass bei späterer Betrachtung die Aufnahmen innerhalb einer Sekunde verfügbar sind. Für die Betrachtung am Monitor und Alternator wurde ein selbstständiger Arbeitsplatz geschaffen, der sich am Untersuchungsplatzes des Radiologen befand. Die Betrachtung sowie der Vergleich von originalen und digitalisierten Mammographien durch den Radiologen wurde an einem Alternator mit einer Kapazität von bis zu 480 Mammographien durchgeführt, so dass die Patientinnen eines ganzen Tages in einer einzigen Sitzung befundet werden konnten. Der zeitliche Mehraufwand für den Arzt begründete sich in der Anlegung eines Patientenprotokolls, in welchem die Untersuchungsergebnisse erfasst wurden

und in der Betrachtung und Befundung der Mammographien am Alternator und Monitor und betrug zirka 5 Minuten pro Patientin.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Material und Methoden**

Im Vergleich der Ergebnisse der CAD-Analyse mit den Original-Mammographien wurden bis zu 3 Gruppen von Mikrokalzifikationen und bis zu 2 malignen Verdichtungen pro Bild untersucht, da durch die untersuchte Software-Version des „ImageChecker M1000“ dies die maximale Anzahl möglicher Markierungen war. Die Anzahl möglicher suspekter Läsionen, die der Radiologe festlegen konnte, wurde deshalb im Design unserer Studie auch auf oben genannten Angaben begrenzt. War die Zahl der vorliegenden suspekten Regionen größer als die maximal mögliche Zahl von Markierungen, musste sich der Radiologe entscheiden, welche von ihm als „suspekt“ markiert wurden. Hier wäre eine größere Anzahl denkbarer Markierungen sinnvoll. Sittek und Mitarbeiter sowie Funovics und Mitarbeiter haben ebenfalls Studien mit dem CAD-System „ImageChecker M1000“ durchgeführt [69, 107]. Aus dieser Literatur ist aber nicht ersichtlich, welchen Einfluss die Begrenzung maximal möglicher Markierungen auf ihre Arbeiten hatte.

Das Design unserer Studie zielte darauf, einen direkten Vergleich des CAD-Systems mit anderen Verfahren durchzuführen. Dabei war für alle gesetzten Zeichen vom Radiologen eine Erklärung für das Vorhandensein der Markierung zu erarbeiten. Danach erfolgte durch den Betrachter die Einteilung der durch das CAD-System gesetzten Marker in „falsch-negativ“ (FN), „falsch-positiv“ (FP) und „richtig-positiv“ (RP).

Eine Untersuchung zum Einsatz von Computern als zweiten Betrachter könnte aber auch in der Art erfolgen, dass verschiedene Untersucher Mammographien ohne und mit Unterstützung computergestützter Diagnostik betrachten. Eine Studie dieser Art wurde von Funovics und Mitarbeitern mit 3 Radiologen durchgeführt und zeigte, dass die Sensitivität durch den Einsatz des CAD-Systems „ImageChecker M1000“ um bis zu 7,6% verbessert werden kann [107]. Während bei Funovics nur Patientinnen mit Karzinomen untersucht wurden, entspricht das bei uns untersuchte Patientengut dem eines Screeningkollektives, in welchem die Anzahl an Mammakarzinomen wesentlich geringer ist. Eine Aussage über den Einfluss des CAD-Systems auf die Detektionsrate von

Mammakarzinomen ist bei der Anzahl von 15 Karzinomen in unserer Studiengruppe nur eingeschränkt möglich. Beiden Studien gemeinsam war die hohe Rate an falsch-positiven Werten.

Die Anwendung der MR-Mammographie als Kriterium zur Identifikation maligner Läsionen begründet sich wie folgt:

Als nicht-invasives Verfahren ist die MR-Mammographie geeignet, okkulte Tumoren auch bei eingeschränkter Beurteilbarkeit der Mammo- oder Sonographie zu erfassen. Weitere Vorteile sind die überlagerungsfreie Darstellung kleinster Strukturen, die hohe Sensitivität und Tumorspezifität, die fehlende Strahlenbelastung sowie die präzise Lokalisation suspekter Befunde. In einer Studie von Fischer und seinen Mitarbeitern wurde in einer präoperativ durchgeführten MR-Mammographie bei 76 Patientinnen mit 81 histologisch gesicherten Karzinomen eine Sensitivität von 98,8% erreicht [65]. Auch andere Arbeitsgruppen berichten beim Nachweis von Malignomen über erreichte Sensitivitäten von mehr als 95% [60, 66-68]. Daher wurde auf eine histologische Sicherung bei unauffälligen MR-Befund verzichtet. Eine Histologie wurde gewonnen, wenn in einem der eingesetzten Verfahren der Verdacht auf einen malignen Tumor der Brust bestand und so eine weitere Abklärung dringend indiziert war.

Da Mikrokalzifikationen in der MR-Mammographie nicht dargestellt werden können, wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen im Verlauf kontrolliert, um zu gewährleisten dass sich bei Mammæ, welche zur Erstuntersuchung ohne malignen Mikrokalk waren, keine Befundänderung in der Mammographie fand.

Die Ultraschalluntersuchung wurde in der Studie als zur Mammographie additives Verfahren eingesetzt. Sie diene der Klärung der Dignität von unklaren Befunden der Mammographie. Insbesondere ist hier die Differenzierung zwischen intramammären Lymphknoten, Zysten und soliden Tumoren möglich [108]. In der von uns durchgeführten Studie erfolgte in keinem Fall die Durchführung einer Biopsie durch einen alleinigen suspekten Befund in der Sonographie. Da es noch nicht möglich ist, die Dignität von Läsionen der Brust mit hinreichender Sicherheit nur durch die Ultraschalluntersuchung zu bestimmen [109], ist immer die Durchführung einer Mammographie notwendig. Für die

Sonographie gab es zum Zeitpunkt unserer Untersuchung noch keine praktisch relevante computerunterstützte Diagnostik. Versuche diesbezüglich sind vielversprechend, befinden sich derzeit aber noch in der Entwicklung und bedürfen weiterer klinischer Prüfung [110, 111]. Das von uns untersuchte CAD-System basiert auf der Auswertung von Mammographien. Aus diesem Grund erscheint uns auch ein Vergleich der Ergebnisse des CAD-Systems mit denen der Sonographie als nicht sinnvoll und wurde deshalb bewusst nicht geführt.

## **5.2 Ergebnisse**

Bei der Detektion von Mikrokalzifikationen erreichte das CAD System eine Sensitivität von 57,1%. Von Yarusso wurden in einer Studie mehrere Verfahren, die nach 3 verschiedenen Methoden der Detektion arbeiteten, miteinander verglichen [112]. Diese Methoden waren:

1. die gestreute räumliche Verteilung der einzelnen Mikrokalzifikationen
2. die zentralisierte Verteilung von Verkalkungen
3. Kombination beider Kriterien

Die hier erreichten Sensitivitäten lagen zwischen 56 und 97%. Im Allgemeinen wurden durch Verfahren mit dem Schwerpunkt einer zentralisierten Verteilung bessere Ergebnisse erzielt [112]. Betrachtet man das CAD-System hinsichtlich seiner Detektionsrate, so hätte man erwartet, dass dieses als ein Verfahren, welches für die Analyse der Mammographien die Kombination beider Methoden verwendet, eine hohe Sensitivität im Vergleich zu den von Yarusso erzielten Resultaten erreicht.

Eine Arbeitsgruppe um Nakahara, der mit dem CAD-System „ImageChecker M1000“ ein Screeningkollektiv von 65 Patientinnen mit insgesamt 260 Mammographien untersuchte, erreichte bei der Detektion von Mikrokalk eine Sensitivität von 100% [113]. Vergleicht man diesen Wert mit der in unserer Studie erzielten Sensitivität, so sollte dies auch immer im Hinblick auf die Anzahl falsch-positiver Markierungen erfolgen. Während an unserem Institut die Anzahl falsch-positiver Mikrokalzifikationen pro Bild 0,12 betrug, wurde bei Nakahara



und Mitarbeitern die hohe Sensitivität bei 0,58 falsch-positiven Mikrokalzifikationen pro Bild erzielt [113].

Auffällig war die hohe Rate falsch-negativer Befunde (40%) durch das CAD-System. Der „ImageChecker M1000“ fand in 6 der 15 Karzinome keinen Anhalt für Malignität und war damit zur Diagnosefindung nicht nützlich. Der Unterschied im Vergleich zu den Ergebnissen der Mammographie und MR-Mammographie war nach Durchführung der statistischen Evaluierung signifikant ( $p=0,037$ ). Ein ähnliches Ergebnis lieferte eine Arbeit von Roehrig und Mitarbeitern, welche jedoch an einem Screeningkollektiv auch zeigen konnte, dass der Einsatz von CAD-Systemen die Sensitivität gerade im Anteil falsch-positiver Befunde signifikant verbessern kann [114].

Bei den gesunden Mammæ erfolgte durch das CAD-System nur in 25 % der Fälle die Zuordnung zu richtig-negativen Befunden. Damit wurden 75% der 160 in dieser Gruppe vertretenen Mammæ als suspekte Befunde und damit als „falsch-positiv“ eingestuft. Dieses Ergebnis kann im Vergleich zu Mammographie und MR-Mammographie als statistisch hochsignifikant eingeschätzt werden ( $p<0,001$ ). Damit sind für eine Gruppe gesunder Mammæ zu viele Befunde falsch eingestuft wurden, zumal durch Mammographie, MRT und MRT/Biopsie die Zahl suspekter (falsch-positiver) Befunde zwischen 0 und 10,6% lag.

### **5.2.1 Analyse der Systemdaten der Malignomdetektion anhand von Mikrokalzifikationen und Verdichtungen**

Eine Vorauswahl bezüglich Tumorart und -größe erfolgte nicht. Dies geschah unter dem Wissen, dass das CAD-System für die Detektion von Verdichtungen einer Größe von 1-2 Zentimeter optimiert wurde und Tumoren einer Größe ab 3,2 Zentimeter nicht erkennt [104]. Die nicht detektierten malignen Verdichtungen waren größer als 3,2 Zentimeter. Dass das CAD-System „ImageChecker M1000“ maligne Verdichtungen ab einem Durchmesser von 32 Millimeter nicht erkennt, ist durch die verwendete Softwareversion zu begründen. Gerade Malignome dieser Größe müssten sicher erkannt werden, da eine Strukturanalyse für Mikrokalzifikationen und Verdichtungen hier eine eindeutige Aussage treffen

sollte. Eine Begrenzung ist hier durch die Leistungsfähigkeit der verwendeten Computersysteme gegeben und wird sich mit deren Verbesserung steigern lassen.

Erstaunlich und nicht den Kriterien des Herstellers entsprechend war, dass das CAD-System das Karzinom mit einer Größe  $\leq 0,5$  Zentimeter sowohl anhand von Mikrokalzifikationen als auch vorliegender Verdichtung markierte. Ob dies ein Zufallsbefund ist oder ob das CAD-System bei der Detektion solcher Befunde besser ist als vom Hersteller beschrieben, bleibt offen.

Die bei uns recht kleine Anzahl von Karzinomen ( $n=15$ ) erlaubte nur einen eingeschränkten Vergleich mit anderen Studien, in welchen ein wesentlich höherer Anteil von Krebspatienten vorhanden ist. Dies ist bei der Detektion eine Erklärung für die vergleichsweise geringe Sensitivität (60%) bei einer falsch-positiven Rate von 0,67 Markierungen pro Bild. Nakahara und Mitarbeiter konnten an 65 Patientinnen bei 260 Mammographien 79% aller Brustkrebsfälle detektieren [113]. Die Rate falsch-positiver Markierungen pro Film betrug in dieser Studie 0,7 [113]. Da bei beiden Arbeiten das CAD-System „ImageChecker M1000“ verwendet wurde, ist die Diskrepanz zwischen beiden Studienergebnissen erstaunlich, kann aber durch unterschiedliche Systemeinstellungen bei unterschiedlichem Software-Entwicklungsstand und durch die vergleichsweise kleine Gruppe von Malignomen in der vorliegenden Untersuchung erklärt werden.

Bei der Markierung von malignen Läsionen, welche mit Mikrokalzifikationen einhergingen, wurden 4 der 7 Malignome vom System korrekt markiert. Die damit errechnete Sensitivität von 57,1% liegt deutlich unter der anderer Autoren [69] [115]. Sittek und Mitarbeiter beschreiben für die Detektion des Mammakarzinoms anhand von Mikrokalzifikationen Erkennungsraten bis 100% [117]. Doi und seine Mitarbeiter erreichten Sensitivitäten von etwa 85%. Die Anzahl falsch-positiver Werte beträgt dabei etwa 0,5 Marker pro Aufnahme [115]. Bei der Detektion mittels CAD-System „ImageChecker M1000“ wurde die oben errechnete Sensitivität bei einer Anzahl von 0,12 falsch-positiven Mikrokalzifikationen pro Aufnahme erlangt. Dies verdeutlicht, wie wichtig eine Korrelation zu falsch-positiven Markern ist, wenn Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen miteinander verglichen werden sollen und zeigt, dass die Rate, die durch den

„ImageChecker M1000“ detektierten Mikrokalzifikationen, den Ergebnissen anderer Untersucher vergleichbar ist. Hohe Sensitivitäten bei der Detektion von Mikrokalzifikationen werden derzeit nur bei einer hohen Anzahl falsch-positiver Mikrokalzifikationen erzielt [115].

Bei der Detektion sternförmiger maligner Verdichtungen erkannte das von uns untersuchte CAD-System 8 der 14 Malignome. Das entspricht 57,1% der histologisch gesicherten Befunde. Dieses Ergebnis liegt unter den Erkennungsraten anderer Arbeitsgruppen. Sittek und Mitarbeiter berichten über Detektionsraten von bis zu 89% [69], wobei die Anzahl falsch-positiver Marker nicht genannt wird. Bei der Charakterisierung maligner Verdichtungsstrukturen stellt das Auftreten zu vieler falsch-positiver Markierungen immer noch ein Problem dar [85]. Eine Arbeitsgruppe um Doi erreichte bei Verdichtungen eine Sensitivität von 90%, wobei die Rate falsch-positiver Werte bei 2 Markern/Aufnahme lag [111], während das CAD-System „ImageChecker M1000“ bei der Erkennung von malignen Verdichtungen etwa 0,69 falsch-positive Markierungen pro Bild setzte. Die höhere Sensitivität konnte auch hier nur mit einer Anhebung der falsch-positiven Markierungen auf etwa das Dreifache erreicht werden.

In über 95% der vom „ImageChecker M 1000“ markierten Verdichtungen handelte es sich um benigne Veränderungen bzw. normale Mammastrukturen. Eine Studie von Sittek und Mitarbeitern erbrachte ähnliche Ergebnisse [69].

Da die Anzahl der dargestellten Markierungen auf 3 Mikrokalzifikationen beziehungsweise 2 Verdichtungen pro Bild begrenzt war, besteht die Möglichkeit, dass Abnormalitäten durch das CAD-System nicht markiert wurden, weil die Menge der vorhandenen die der maximal möglichen Zeichen überstieg. Die Begrenzung der maximal möglichen Zeichen hatte den Vorteil, dass die Zahl falsch-positiver Markierungen für Mikrokalzifikationen und Verdichtungen von Beginn an begrenzt werden konnte. Für das von uns untersuchte CAD-System hatte der Radiologe nicht die Möglichkeit, alle suspekten Läsionen zu beschreiben, wenn diese die maximal mögliche Anzahl überstiegen. Der Radiologe musste sich zwischen suspekten Läsionen entscheiden. Auf diese Weise bestand die Möglichkeit der Entstehung falsch-negativer Werte, welche die Analyse beeinflussen. Eine erhöhte Anzahl falsch-negativer Werte würde zu einer Senkung der Sensitivität führen. Eine Optimierung der Softwarealgorithmen

ist zur Reduktion falsch-positiver Werte nötig, ohne dass dabei die Anzahl falsch-negativer Werte gesteigert wird.

Dass die Darstellung detektierter Mikroverkalkungen und Verdichtungen nicht in jedem Fall in beiden Ebenen erfolgte, ist nicht verwunderlich. Hier spielen Überlagerungseffekte eine Rolle, welche suspekte Regionen verdecken können. Sicherlich wäre es sinnvoll, wenn man eine voneinander abhängige und sich gegenseitig unterstützende Texturanalyse unter Berücksichtigung eines 3D-Modells von medio-lateraler und kranio-kaudaler Aufnahme zur Verfügung hätte. So könnten Überlagerungseffekte durch die jeweils andere Aufnahme noch während der CAD-Analyse berücksichtigt werden und eine Senkung falsch-positiver und falsch-negativer Markierungen erreicht werden.

Für die fehlende und fehlerhafte Darstellung von Läsionen kommen mehrere Gründe in Frage. So muss davon ausgegangen werden, dass eine mangelnde Bildqualität die Detektion beeinflussen kann und Läsionen deshalb nicht vom CAD-System markiert wurden. Hier muss untersucht werden, ob eine verbesserte Bildqualität die eventuell nötige Erweiterung des Bildspeichers und die damit verbundenen Kosten rechtfertigt. Genauso können Artefakte (Staub, Kratzspuren) suspekte Läsionen imitieren und vom System markiert werden. Dies kam bei der Detektion von Mikrokalzifikationen in unserer Studie in 4 Fällen vor. Abhilfe könnten hier primär digitale Filmsysteme schaffen, bei welchen auf Mammographien der herkömmlichen Filmfolientechnik verzichtet wird. Auch Einflüsse während des Scan-Vorganges von Mammographien würden dadurch beseitigt. Obenauer und Mitarbeiter zeigten in einer Studie aus dem Jahre 2000, dass die digitale Vollfeldmammographie trotz geringerer Ortsauflösung in der Detektion von Mikrokalk der konventionellen Film-Folien-Mammographie gleichwertig beziehungsweise in der Vergrößerung bereits überlegen ist [116].

### **5.2.2 ROC/ FROC**

Um die Ergebnisse des CAD-Systems einzuschätzen und mit anderen Systemen vergleichen zu können, ist es nötig, statistische Größen wie Sensitivität und

Spezifität, positiven und negativen Vorhersagewert eines diagnostischen Verfahrens zu bestimmen.

Die Betrachtung und Auswertung im Sinne einer ROC-Analyse („receiver operating characteristics“) erlaubt einen ersten Vergleich mit bereits etablierten Verfahren.

Die Sensitivität von 57,1% für maligne Mikrokalzifikationen erscheint zu Ergebnissen anderer Studien auf den ersten Blick nicht akzeptabel. In einer von Giger und Mitarbeitern 1993 veröffentlichten Studie wurde der Stand von CAD-Systemen in verschiedenen medizinischen Bereichen überprüft [117]. Die Untersuchungen zur Detektion von Mikrokalzifikationen in Mammographien ergab, dass diese in etwa 85% richtig erkannt wurden. In dieser Studie war es durch das computergestützte Diagnosesystem allerdings nicht möglich, eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Mikrokalzifikationen zu treffen. Vor diesem Hintergrund relativieren sich die in beiden Studien erreichten Sensitivitäten. Bei Giger und Mitarbeitern ist weiterhin die Kompetenz und Erfahrung des Betrachters in großem Umfang gefordert. Neuere Studien zeigen, dass es mit verbesserten Software-Algorithmen möglich ist, 93,2% der Mikrokalzifikationen zu erkennen und als „richtig-positiv“ einzuordnen [118]. Vor allem Berufsanfänger und Radiologen mit geringer Erfahrung in der Beurteilung von Mammographien haben Probleme in der Wertung von Mikrokalzifikationen, auf die durch das CAD-System hingewiesen wird. Hinsichtlich der Detektion von Mikrokalzifikationen als Zeichen eines malignen Tumors wurde durch den Einsatz des CAD-Systems „ImageChecker M1000“ in unserer Studie keine Verbesserung bei der Befundung erreicht. Aufgrund des geringen Gruppenumfanges in der Gruppe von Karzinompatienten ist die Aussagekraft bezüglich der Detektion von Mikrokalzifikationen jedoch eingeschränkt. In vergleichbaren Arbeiten von Doi und Mitarbeitern wurde gezeigt, dass es möglich ist, mittels CAD-System die Detektion von Mikrokalzifikationen zu verbessern [115]. Während vom Radiologen ohne Unterstützung durch das CAD-System 80% aller Patientinnen mit Kalzifikationen erkannt wurden, konnte die Detektionsrate durch Einsatz der computerassistierten Analyse noch um 10% gesteigert werden [115]. Dabei war auch in dieser Arbeit eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Kalzifikationen nicht möglich.

Bei der Detektion maligner Verdichtungen wurden nach ROC-Kriterien in vorliegender Studie 9 von 14 malignen Verdichtungen erkannt. Darunter ist eine Mammographie, bei der die Markierung innerhalb der Mammographie am falschen Ort gesetzt wurde. Damit ergibt sich eine Sensitivität von 64,3% bei einer Rate von 0,69 falsch-positiven Markern pro Aufnahme erreicht. Im Vergleich zu neueren Studien scheint dies ein unbefriedigendes Ergebnis zu sein. Hier werden suspekte Verdichtungen mit einer Treffsicherheit von 79- 86% bei 0,24 falsch-positiven Verdichtungen pro Aufnahme erkannt, wie eine Studie von Vyborny und Mitarbeitern aus dem Jahr 2000 zeigte [119]. In dieser Studie wurde jedoch eine Verdichtung als Karzinom interpretiert, wenn 3 Observer eine Masse in wenigstens einer Aufnahme als suspekt werteten. Weder eine Verlaufskontrolle noch eine Histologie lag in einem der 375 so determinierten suspekten Massen vor [119]. Die von Vyborny und Mitarbeitern erreichte hohe Sensitivität bei relativ geringer Anzahl falsch-positiver Werte ist deshalb vorsichtig zu interpretieren.

Eine weitere Studie mit einem Screeningkollektiv, welches aus 4148 Mammographien bestand und 267 histologisch gesicherte Karzinome enthielt, wurde von Nawano und Mitarbeitern untersucht [120]. Hier wurde das Karzinom in 89,9% durch das CAD-System richtig erkannt. Die Rate falsch-positiver Markierungen pro Aufnahme lag mit 1,35 deutlich über der von uns erreichten [120].

Dass die Sensitivitäten bei der Detektion von malignen Verdichtungen und Mikrokalzifikationen in unserer Studie nahezu gleich sind, entspricht nicht den Ergebnissen anderer Studien. Auch hier muss wieder darauf hingewiesen werden, dass dann eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Mikrokalzifikationen nicht durchgeführt wurde [120, 115]. In der Regel gestaltet sich die Detektion von malignen Verdichtungen ungleich schwieriger, da die Texturanalyse szirrhöser Massen mit dichtem Zentrum und radiär zum Zentrum verlaufenden Linien aufwendiger ist [69, 121]. Erreichte man bei der Detektion von malignen Massen im Vergleich zu Mikrokalzifikationen eine höhere Sensitivität, war dies mit einer ungleichen Erhöhung der falsch-positiven Markierungen verbunden [115].

In FROC-Analysen („free-response receiver operating characteristics“) gilt eine Läsion nur dann als detektiert, wenn der Ort der Markierung mit dem Ort der Läsion übereinstimmt. Die Notwendigkeit für deren Einsatz in der Auswertung und Beurteilung von Methoden in der Mammographie wurde von Compagnone und Mitarbeitern in einer Arbeit von 1999 untersucht und zeigt, dass die drei untersuchten Techniken der FROC-Analyse (FROC, AFROC, FFE) gleichwertige Ergebnisse für die Beurteilbarkeit liefern [122].

Die meisten der in unserer Studie untersuchten Mammographien waren eindeutig zuzuordnen (Mikrokalzifikationen: 98,8%, Verdichtungen: 96%). Für diese Kollektive waren die statistischen Größen Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert eindeutig bestimmbar. Die Fälle, in denen Kombinationen von Markierungen vorlagen, blieben unberücksichtigt. Um diese Fälle in die Auswertung aufnehmen zu können, wurde für die gesetzten Markierungen der positive Vorhersagewert  $PPV_{\text{Mark}}$  berechnet. Je nach Wert des errechneten positiven Vorhersagewertes änderte sich die Anzahl der Mammæ, welche in die Bewertung einbezogen wurden. Aufgrund dieser sich ändernden Anzahl variierte auch die jeweilige Sensitivität.

Für Mikrokalzifikationen betrug die Sensitivität 50,0% bei einem  $PPV_{\text{Mark}}$  von 1,0. Ab einem  $PPV_{\text{Mark}}$  von 0,5 wurden alle 175 Mammæ mit Verlaufskontrolle in die Auswertung einbezogen, wodurch sich die Sensitivität auf 57,1 Prozent steigern ließ. Die Anzahl falsch-positiver Markierungen pro Bild betrug bei dieser Sensitivität 0,12. Diese niedrige Anzahl falsch-positiver Werte ist mit einer vergleichsweise geringen Sensitivität verbunden. Andere Studien, die auch im Sinne einer FROC-Analyse bewertet wurden, zeigen hier Sensitivitäten von 90 Prozent bei 0,5 falsch-positiven Werten pro Bild [123] und 84 Prozent bei 1,0 falsch-positiven Markierungen pro Bild [124].

Bei den Verdichtungen wurde bei einem  $PPV_{\text{Mark}}$  von 1,0 nur jede vierte Läsion detektiert. Das entspricht einer Sensitivität von 25%. Diese ließ sich unter Einbeziehung der Mammæ mit Markerkombinationen abhängig vom betrachteten positiven Vorhersagewert auf 57,1% steigern. Hier wurden 0,69 falsch-positive Markierungen pro Aufnahme durch das CAD-System „ImageChecker M1000“ gesetzt. Gleiche Ergebnisse lieferten Arbeiten über die

Auswertung der Detektion von malignen Verdichtungen einer Arbeitsgruppe um Bick aus dem Jahr 1996 [105].

Die Einführung der positiven Vorhersagewerte für Mammæ mit Markierungen unterschiedlicher Zuordnung erschien sinnvoll, da hiermit eine Bewertung des Verfahrens unter Beachtung der falsch-positiven Markierungen möglich war. Bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Kriterien (maligne Mikrokalzifikationen und Verdichtungen) lässt sich der Einfluss falsch-positiver Markierungen auf die Sensitivität verdeutlichen. Hier spielen nicht die eindeutigen Markierungen als vielmehr die kombinierten Zuordnungen eine entscheidende Rolle. Sowohl bei Mikrokalzifikationen als auch Verdichtungen ist die berechnete Sensitivität bei Einbeziehung der kombinierten Zuordnungen erhöht. Am deutlichsten tritt diese Steigerung bei der Beurteilung der Verdichtungen hervor. Werden die kombinierten Zuordnungen in die Auswertung eingeschlossen, steigt die Sensitivität um 32,1%. Aber auch bei den Mikroverkalkungen ist dieser Trend der Sensitivität mit einer Steigerung bis 7,1% deutlich nachzuvollziehen.

### **5.3 Eingliederung in die Screeningmammographie**

Eine zeitige Diagnosestellung ist bei der Behandlung des Mammakarzinoms entscheidend für dessen Prognose und Verlauf. Die regelmäßigen klinischen und mammographischen Untersuchungen der Brust im Rahmen der Krebsvorsorge helfen, die Mortalität zu senken [90, 125]. Die Mammographie stellt an den Untersuchenden hohe Anforderungen. Oft steht zur Befundung der Mammogramme nur ein geringer Zeitrahmen zur Verfügung. Dadurch besteht ein erhöhtes Risiko, dass Kriterien einer malignen Veränderung übersehen oder fehlinterpretiert werden [98, 126]. Eine Zweitbefundung mittels CAD-System könnte den Radiologen unterstützen, indem es auf suspekte Herde aufmerksam macht. Arbeiten von Warren Burhenne und Mitarbeitern belegten eine Reduktion der falsch-negativen Rate [127].

Für die Einführung von CAD-Systemen in die Routinediagnostik der Mammographie ist neben einer Validierung des Systems sowie einer Kosten-Nutzen-Analyse auch die Eingliederung in die bestehenden organisatorischen



Strukturen von großer Bedeutung [128]. Die über lange Zeit optimierten Prozesse im klinischen Alltag erfordern bei Neuerungen stets eine gründliche Planung, um die vorhandene Effektivität nicht nachteilig zu verändern und um eine rasche Akzeptanz und Einsicht in die Notwendigkeit seitens des Personals zu erreichen. Für den Einsatz des CAD-Systems „ImageChecker M1000“ sprechen seine einfache Bedienung und seine Kompaktheit. Durch eine organisatorische und technische Einbindung in die bestehenden Arbeitsabläufe der Mammographie-Einheit konnte bei Arzt und MTRA eine rasche Akzeptanz des CAD-Systems erreicht werden. Wichtig war hier die Lokalisation des Systems. Diese wurde von uns so verwirklicht, dass nur kurze zusätzliche Wegstrecken entstanden und freie Zeit während der Routine für das Scannen der Mammographien genutzt werden konnte.

Der Filmdigitalisierer wurde in unserer Einrichtung so platziert, dass es der MTRA möglich war, während des gewohnten klinischen Alltags die Mammographien der an der Studie teilnehmenden Frauen zu scannen. Schon nach kurzer Einlern- und Trainingsphase geschah dies frei von Bedienungsfehlern. Monitore und Alternator sollten sich am Untersuchungsplatz des Radiologen oder dessen Umgebung befinden. Diese Anlage des CAD-Systems bewährte sich und ist auch in ähnlicher Art und Weise von anderen Arbeitsgruppen beschrieben [69].

In der Mammographie-Sprechstunde unserer Einrichtung erfolgten Anamnese, manuelle Untersuchung der Brust, Mammographie und gegebenenfalls die Durchführung einer Sonographie einzzeitig, das heißt, obengenannte Untersuchungen wurden während des gleichen Vorstellungstermines der Patientin durchgeführt und die erhobenen Befunde der Patientin sofort mitgeteilt. War die Durchführung einer MR-Mammographie nötig, so wurde diese zu frühest möglichem Zeitpunkt durchgeführt und die Patientinnen fanden sich bei Vorliegen des Befundes wieder in der Mammographie-Sprechstunde ein.

Der Einbau der CAD-Analyse in die tägliche Routine verlängerte den nötigen Zeitaufwand durch das Scannen der Mammographien um 6-8 Minuten. Für den Vergleich zwischen originalen und digitalisierten Mammographien durch den Radiologen waren weitere 5 Minuten einzuplanen, so dass sich die Wartebeziehungsweise Behandlungszeit der Patientinnen um etwa 11-13 Minuten

verlängerte. Hier konnten wir die Erfahrungen mit der Integration des CAD-Systems „ImageChecker M1000“ in die klinische Routinediagnostik, welche 1998 eine Arbeitsgruppe um Sittek sammelte, bestätigen [69]. Bei dieser Vorgehensweise ist seitens Patient und Arzt ein erhöhter Zeitaufwand nötig, eine Umsetzung in die Praxis aber möglich. Wahrscheinlich wäre es jedoch wirtschaftlicher, den gesamten Prozess neu zu strukturieren. Ein Modell dazu wurde bereits in Kanada getestet und nach einer anfänglichen Pilotstudie auf mehrere Provinzen ausgeweitet [129]. Hier wurden in Screening-Zentren asymptomatische Frauen ab 40 Jahren einer Mammographie in zwei Ebenen unterzogen, welche ohne Anwesenheit eines Radiologen durchgeführt wurde. Der Radiologe wertete dann mit Unterstützung von CAD-Systemen und unter Zuhilfenahme eines vorgefertigten Formulars, welches von den Patientinnen vorab ausgefüllt wurde, die Screening-Mammogramme aus. Bei Erfordernis weiterer Diagnostik wurden diese über den Hausarzt eingeleitet. Zwar sind die dieser Studie zugrunde liegenden geographischen Gegebenheiten zu Deutschland sehr verschieden, aber die Analyse zeigte, dass die Kosten für ein Screening bei Frauen über 50 Jahren günstig und bei Frauen unter 50 Jahren akzeptabel sind [129]. Auch in einigen unserer europäischen Nachbarstaaten gibt es bereits Screeningmodelle. So wurde zum Beispiel das „Swedish Two-County Screening Program“ initiiert und zeigte, dass die Mortalität für Brustkrebs in der Altersgruppe von 50-69 Jahren um mehr als 30% gesenkt werden konnte [128],[130].

Unsere Erfahrungen bestätigten, dass eine Einbindung des CAD-Systems „ImageChecker M1000“ in die bereits bestehende Mammographieeinheit durchgeführt werden kann. Um die Effizienz einer Screeningmammographie zu erhöhen, sollte jedoch die Umstrukturierung vorhandener Handlungsabläufe unterstützt werden.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das System „ImageChecker M1000“ und seine Komponenten der Firma „R2 Technologies“, Los Altos, Kalifornien, USA bezüglich der Detektion karzinomverdächtiger Strukturen in der Mammographie untersucht.

Hierzu wurde bei 100 Patientinnen im Zeitraum von Juli 1997 bis Januar 1998 eine Screening-Mammographie in zwei Ebenen sowie eine Ultraschalluntersuchung und eine MR-Mammographie der Brust durchgeführt. Bei karzinomverdächtigen Befunden erfolgte die Erhebung eines histopathologischen Befundes. Dies geschah in 24 Fällen (66,7%) aufgrund eines suspekten MRT-Befundes und in 12 Fällen (33,3%) infolge eines Karzinomverdachtes in der Mammographie. Es konnte so bei 14 Patientinnen ein Mammakarzinom nachgewiesen werden, wobei in einem Fall ein bilateraler Tumorbefall bestand. Durch das CAD-System „ImageChecker M1000“ wurden 9 der insgesamt 15 vorkommenden Karzinome detektiert (60%). Dies geschah in einem Fall (11,1%) anhand suspekter Mikrokalzifikationen, in 5 Fällen (55,6%) aufgrund sternförmiger Parenchymverdichtungen und in 3 Fällen (33,3%) durch Auftreten beider Merkmale. 5 der 6 nicht erkannten Karzinome wiesen dabei keinen Mikrokalk auf. In der Gruppe der Mammæ mit Karzinom konnte durch den Einsatz des CAD-Systems weder bei Mikrokalzifikationen noch bei malignen Verdichtungen eine Verbesserung der Detektionsrate erzielt werden.

In den 350 ausgewerteten Mammographien mit Verlaufskontrolle wurden 55 Mikrokalzifikationen (0,16 Marker/ Bild) markiert. 25,5% dieser Markierungen waren korrekt. Bei den Verdichtungen markierte das CAD-System 258 Verdichtungen (0,74 Marker/ Bild). Die Anzahl korrekter Marker betrug hier nur 5,4%. Die Anzahl falsch-positiver Markierungen pro Aufnahme betrug bei Mikrokalzifikationen 0,12 und bei Verdichtungen 0,69.

In der ROC-Analyse ergab sich für die Detektion von malignen Mikrokalzifikationen eine Sensitivität von 57,1% bei einer Spezifität von 85,7%. Bei den Verdichtungen betrug die Sensitivität 64,3% bei einer Spezifität von 24,2%.

In der FROC-Analyse ließ sich für die Teilkollektive mit eindeutiger Zuweisung der Markierungen bei Kalzifikationen eine Sensitivität von 40,0% und eine Spezifität von 85,7% berechnen. Bei den Verdichtungen ergab sich eine Sensitivität von 28,6% bei einer Spezifität von 24,2% in der Gruppe der eindeutigen Zuweisungen. Unter Hinzunahme der Markerkombinationen nach Bestimmung des positiven Vorhersagewertes ließ sich die Sensitivität bei Mikrokalk und Verdichtungen auf 57,1% steigern.

Nach kurzer Anlern- und Trainingsphase war eine fehlerfreie Bedienung und Akzeptanz seitens des Personals gesichert. Der zusätzliche Zeitaufwand von etwa 11-13 Minuten war akzeptabel. Der diagnostische Nutzen des Gerätes zum jetzigen Zeitpunkt ist ungenügend. Grund hierfür ist die geringe Detektionssicherheit für Karzinome bei einer großen Zahl falsch-positiver Marker. Eine Verbesserung der Detektion von Mammakarzinomen durch das CAD-System „ImageChecker M1000“ konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Eine Optimierung des CAD-Systems ist deshalb empfehlenswert.

**Literaturverzeichnis**

1. Parkin, D.M., P. Pisani, and J. Ferlay, Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*, 1999. 80(6): S. 827-841.
2. Robra PB, Swart E, and D. ML, Mammographische Früherkennung-internationaler Standard. In: Frischbier HJ, Hoeffken W, Robra PB (Hrsg) *Mammographie in der Krebsfrüherkennung*. Enke, Stuttgart, 1994: S. 19-29.
3. Mammakarzinom. *Pschyrembel- Medizinisches Wörterbuch*, 1993. 257. Auflage: S. 933-935.
4. Osteen, R.T. and L.H. Karnell, The National Cancer Data Base report on breast cancer. *Cancer*, 1994. 73(7): S. 1994-2000.
5. Evans, D.G., et al., Familial breast cancer. *BMJ*, 1994. 308(6922): S. 183-7.
6. Morrison, B.W., The genetics of breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1994. 8(1): S. 15-27.
7. Kelsey, J.L. and L. Bernstein, Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health*, 1996. 17: S. 47-67.
8. Fox, K.R., Breast cancer: incidence, risks, and primary and adjuvant therapy. *Semin Roentgenol*, 1993. 28(3): S. 182-92.
9. Mettlin, C., Breast cancer risk factors. Contributions to planning breast cancer control. *Cancer*, 1992. 69(7 Suppl): S. 1904-10.
10. Danforth, D.N.J., A.S. Lichter, and M.E. Lippmann, The diagnosis of breast cancer. In: Lippmann ME, Lichter AS, Danforth DN Jr. (Hrsg) *Diagnosis and management of breast cancer*. Saunders, Philadelphia, 1988: S. 50-94.
11. Graeff, H. and F. Janicke, Prognostic factors in breast cancer and their consequences for therapeutic decisions. *Chirurg*, 1992. 63(6): S. 461-8.
12. Azzopardi, J., et al., The World Health Organisation histological typing of breast tumors- second edition. *Am J Clin Path* 78, 1982: S. 806-816.

13. Frykberg, E.R. and K.I. Bland, Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer*, 1994. 74(1 Suppl): S. 350-61.
14. Frykberg, E.R. and K.I. Bland, In situ breast carcinoma. *Adv Surg* 26, 1993: S. 29-72.
15. Fisher, E.R., et al., Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer*, 1990. 65(9 Suppl): S. 2121-8.
16. Schauer, A., M. Bergholz, and R. Brehler, What contribution can the pathologist make toward improving the diagnosis and therapy of breast cancer?. *Verh Dtsch Ges Inn Med*, 1985. 91: S. 235-47.
17. Yeh, I., et al., Pathologic Assessments and pathologic prognostic factors in operable breast cancer. In: In: Fowble B, Goodman RL, Glick JH, Rosato EF (Hrsg.) *Breast cancer treatment. A comprehensive guide to management*. Mosby, St. Louis, 1991: S. 167-208.
18. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer*, 1989. 63: S. 181-187.
19. Figueroa, J.A., D. Yee, and W.L. McGuire, Prognostic indicators in early breast cancer. *Am J Med Sci*, 1993. 305(3): S. 176-182.
20. Hamperl H, in: Grundmann E, Nienhaus H: *Formen der Mastopathie*. Chirurg, 1975. 46: S. 533.
21. Bohmert, et al., Interdisziplinäres Vorgehen in der Primärtherapie des Mammakarzinoms. in: *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge- Mammakarzinome*, 1994. 5. Auflage: S. 15.
22. Baines, C.J. and T. To, Changes in breast self-examination behavior achieved by 89,835 participants in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer*, 1990. 66(3): S. 570-6.
23. Gastrin, G., et al., Incidence and mortality from breast cancer in the Mama Program for Breast Screening in Finland, 1973-1986. *Cancer*, 1994. 73(8): S. 2168-74.

24. Mant, D., et al., Breast self examination and breast cancer stage at diagnosis. *Br J Cancer*, 1987. 55(2): S. 207-11.
25. Newcomb, P.A., et al., Breast self-examination in relation to the occurrence of advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1991. 83(4): S. 260-5.
26. O'Malley, M.S. and S.W. Fletcher, Screening for breast cancer with breast self examination. A critical review. *JAMA*, 1987. 257: S. 2196-2203.
27. Bassett, L.W., et al., The prevalence of carcinoma in palpable vs impalpable, mammographically detected lesions. *AJR Am J Roentgenol*, 1991. 157(1): S. 21-4.
28. Baker, L.H., Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin*, 1982. 32(4): S. 194-225.
29. Feig, S.A., Mammographic screening: an historical perspective. *Semin Roentgenol*, 1993. 28(3): S. 193-203.
30. Frankl, G., The use of screening mammography. *Cancer*, 1987. 60(8 Suppl): S. 1979-83.
31. Hansell, D.M., J.C. Cooke, and C.A. Parsons, The accuracy of mammography alone and in combination with clinical examination and cytology in the detection of breast cancer. *Clin Radiol*, 1988. 39(2): S. 150-3.
32. Friedrich, M.A., Mammographic equipment, technique, and quality control. *Curr Opin Radiol*, 1991. 3(4): S. 571-8.
33. Friedrich, M., The technique and results of mammography. *Radiologe*, 1993. 33(5): S. 243-59.
34. Haus, A.G., Recent advances in screen-film mammography. *Radiol Clin North Am*, 1987. 25(5): S. 913-28.
35. Haus, A.G., Technologic improvements in screen-film mammography. *Radiology*, 1990. 174(3 Pt 1): S. 628-37.
36. Kimme Smith, C., New and future developments in screen-film mammography equipment and techniques. *Radiol Clin North Am*, 1992. 30(1): S. 55-66.
37. Blanks, R.G., M.G. Wallis, and R.M. Given Wilson, Observer variability in cancer detection during routine repeat (incident) mammographic screening

- in a study of two versus one view mammography. *J Med Screen*, 1999. 6(3): S. 152-8.
38. McCreery, B.R., G. Frankl, and D.B. Frost, An analysis of the results of mammographically guided biopsies of the breast. *Surg Gynecol Obstet*, 1991. 172(3): S. 223-6.
39. Schwartz, G.F., S.A. Feig, and A.S. Patchefsky, Significance and staging of nonpalpable carcinomas of the breast. *Surg Gynecol Obstet*, 1988. 166(1): S. 6-10.
40. Sickles, E.A., Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers. *AJR Am J Roentgenol*, 1986. 146(4): S. 661-3.
41. Lanyi, M., Pattern analysis of 5641 microcalcifications in 100 mammary duct carcinomas: polymorphism. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*, 1983. 139(3): S. 240-8.
42. Lanyi, M. and K.F. Neufang, Possibilities and limitations of the differential diagnosis of grouped intramammary microcalcifications. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*, 1984. 141(4): S. 430-8.
43. Berkowitz, J.E., O.M. Gatewood, and B.W. Gayler, Equivocal mammographic findings: evaluation with spot compression. *Radiology*, 1989. 171(2): S. 369-71.
44. Sickles, E.A., Breast masses: mammographic evaluation. *Radiology*, 1989. 173(2): S. 297-303.
45. Sickles, E.A., Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3,184 consecutive cases. *Radiology*, 1991. 179(2): S. 463-8.
46. Sickles, E.A., et al., Medical audit of a rapid-throughput mammography screening practice: methodology and results of 27,114 examinations. *Radiology*, 1990. 175(2): S. 323-7.
47. Knutzen, A.M. and J.J. Gisvold, Likelihood of malignant disease for various categories of mammographically detected, nonpalpable breast lesions. *Mayo Clin Proc*, 1993. 68(5): S. 454-60.
48. Ciatto, S., L. Cataliotti, and V. Distanti, Nonpalpable lesions detected with mammography: review of 512 consecutive cases. *Radiology*, 1987. 165: S. 99-102.



49. Bassett, L.W., et al., Breast cancer detection: one versus two views. Radiology, 1987. 165(1): S. 95-7.
50. D'Orsi, C.J. and D.B. Kopans, Mammographic feature analysis. Seminars Roentgenol, 1993. 28: S. 204-230.
51. Homer, M.J., Imaging features and management of characteristically benign and probably benign breast lesions. Radiol Clin North Am, 1987. 25(5): S. 939-51.
52. Sickles, E.A., Breast calcifications: mammographic evaluation. Radiology, 1986. 160(2): S. 289-93.
53. Varas, X., F. Leborgne, and J.H. Leborgne, Nonpalpable, probably benign lesions: role of follow-up mammography. Radiology, 1992. 184(2): S. 409-14.
54. Moskowitz, M., The predictive value of certain mammographic signs in screening for breast cancer. Cancer, 1983. 51(6): S. 1007-11.
55. Beam, C.A., D.C. Sullivan, and P.M. Layde, Effect of human variability on independent double reading in screening mammography. Acad Radiol, 1996. 3(11): S. 891-7.
56. Kopans DB, Double reading. Radiol Clin North Am, 2000. 38(4): S. 719-24.
57. van Oord, J.C., et al., The value of ultrasound mammography in palpable breast masses. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr, 1991. 155(1): S. 63-6.
58. Bassett, L.W. and C. Kimme Smith, Breast sonography. AJR Am J Roentgenol, 1991. 156(3): S. 449-55.
59. Qualitätssicherungsvoraussetzungen für die Kernspintomographie der Mamma. Deutsches Ärzteblatt, 2001. 39: S. C2026.
60. Kaiser, W.A., MR mammography. Radiologe, 1993. 33(5): S. 292-9.
61. Kaiser, W., Heutiger Stellenwert der MR-Mammographie. Ärzteblatt Thüringen, 2000. 7: S. 376-382.
62. Kaiser, W.A. and E. Zeitler, MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DPTA. Preliminary observations. Radiology, 1989. 170: S. 681-686.

63. Heywang, S.H., et al., MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology*, 1989. 171(1): S. 95-103.
64. Funke, M., U. Fischer, and E. Grabbe, MR-mammography: current status and perspectives. *Aktuelle Radiol*, 1996. 6(3): S. 130-5.
65. Fischer, U., et al., Preoperative MR-mammography in diagnosed breast carcinoma. Useful information or useless extravagance?. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, 1994. 161(4): S. 300-6.
66. Kaiser, W.A., MR mammography-a critical stocktaking (editorial). *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, 1996. 165(5): S. 425-7.
67. Heywang Kobrunner, S.H., et al., Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol*, 1997. 24(2): S. 94-108.
68. Fischer, U., et al., Signalverhalten maligner und benignen Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. *Fortschr. Röntgenstr.*, 1993. 158: S. 287-292.
69. Sittek, H., et al., Computer-assisted analysis of mammograms in routine clinical diagnosis. *Radiologe*, 1998. 38(10): S. 848-52.
70. Bankman, I.N., et al., Automated recognition of microcalcification clusters in mammograms. In: Acharya, R.S., Goldgof, D.B.(Hrsg) *Biomedical Image Processing and Biomedical Visualization*. Proc. SPIE, 1993. 1905: S. 731-738.
71. Bankman, I.N., et al., Automated detection of microcalcification clusters in mammograms. In: Brody WR, Johnson GS (Hrsg) *Computer applications assist radiology*. Symposia Foundation, Carlsbad, California, 1992: S. 137-143.
72. Chan, H.P., et al., Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography. I. Automated detection of microcalcifications in mammography. *Med Phys*, 1987. 14(4): S. 538-48.
73. Chan, H.P., et al., Computer-aided detection of microcalcifications in mammograms. Methodology and preliminary clinical study. *Invest Radiol*, 1988. 23(9): S. 664-71.

- 74. Karssemeijer, N., Stochastic model for automated detection of calcifications in digital mammograms. *Image Vision Computing*, 1992. 10: S. 369.
- 75. Karssemeijer, N., Recognition of clustered microcalcifications using a random field model. In: Acharya RS, Goldgof, DB (Hrsg) *Biomedical Image Processing and Biomedical Visualization*. Proc. SPIE, 1993. 1905: S. 776-786.
- 76. Nishikawa, R.M., et al., Computer-aided detection of clustered microcalcifications: an improved method for grouping detected signals. *Med Phys*, 1993. 20(6): S. 1661-6.
- 77. Zhang, W., et al., Computerized detection of clustered microcalcifications in digital mammograms using a shift-invariant artificial neural network. *Med Phys*, 1994. 21(4): S. 517-24.
- 78. Yin, F.F., et al., Comparison of bilateral-subtraction and single-image processing techniques in the computerized detection of mammographic masses. *Invest Radiol*, 1993. 28(6): S. 473-81.
- 79. Ng, S.L. and W.F. Bischof, Automated detection and classification of breast tumors. *Comput Biomed Res*, 1992. 25(3): S. 218-37.
- 80. Kegelmeyer, W.P., Jr., et al., Computer-aided mammographic screening for spiculated lesions. *Radiology*, 1994. 191(2): S. 331-7.
- 81. Yin, F.F., et al., Computerized detection of masses in digital mammograms: analysis of bilateral subtraction images. *Med Phys*, 1991. 18(5): S. 955-63.
- 82. Lau, T.K. and W.F. Bischof, Automated detection of breast tumors using the asymmetry approach. *Comput Biomed Res*, 1991. 24(3): S. 273-95.
- 83. Fredfeldt, K.E., et al., Automatic screening of plain film mammography. *Semin Ultrasound CT MR*, 1992. 13(2): S. 135-9.
- 84. Sezan, M., A. Tekalp, and R. Schaetzing, Automatic anatomically selective image enhancement in digital chest radiography. *IEEE Trans Med Imaging*, 1989. 8: S. 154-162.
- 85. Giger, M.L., Computer-aided diagnosis. In: Haus AG, Yaffe MJ (Hrsg) *A categorical course in physics. Technical aspects of breast imaging*. RSNA, Oak Brook, 1993. 2. Auflage: S. 283-298.

86. Davies, D.H. and D.R. Dance, Automatic computer detection of clustered calcifications in digital mammograms. *Phys Med Biol*, 1990. 35: S. 1111-1118.
87. Davies, D.H. and D.R. Dance, The automatic computer detection of subtle calcifications in radiographically dense breasts. *Phys Med Biol*, 1992. 37: S. 1385-1390.
88. Andersson, I., et al., Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ*, 1988. 297(6654): S. 943-8.
89. Nystrom, L., et al., Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials published erratum appears in *Lancet* 1993 Nov 27;342(8883):1372]. *Lancet*, 1993. 341(8851): S. 973-8.
90. Roberts, M.M., et al., Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet*, 1990. 335(8684): S. 241-6.
91. Shapiro, S., et al., Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*, 1982. 69(2): S. 349-55.
92. Tabar, L., et al., Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am*, 1992. 30(1): S. 187-210.
93. Tabar, L., et al., Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*, 1985. 1(8433): S. 829-32.
94. Group, U.T.o.E.D.o.B.C., First results on mortality reduction in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet II*, 1988. 8608: S. 411-415.
95. Feig, S.A., et al., Prognostic factors of breast neoplasms detected on screening by mammography and physical examination. *Radiology*, 1979. 133: S. 577-582.
96. Bryant, H.E., et al., Quality assurance and cancer detection rates in a provincial screening mammography program. Work in progress. *Radiology*, 1993. 188(3): S. 811-6.
97. Baines, C.J., D.V. McFarlane, and A.B. Miller, The role of the reference radiologist. Estimates of inter-observer agreement and potential delay in

- cancer detection in the national breast screening study. Invest Radiol, 1990. 25(9): S. 971-6.
98. Burhenne, H.J., et al., Interval breast cancers in the Screening Mammography Program of British Columbia: analysis and classification. AJR Am J Roentgenol, 1994. 162(5): S. 1067-71.
99. Frisell, J., et al., Analysis of interval breast carcinomas in a randomized screening trial in Stockholm. Breast Cancer Res Treat, 1987. 9(3): S. 219-25.
100. Frauen in Deutschland fordern die qualitätsgesicherte Mammographie nach europäischen Richtlinien. In: Mammographie gerät immer öfter in die Schlagzeilen. Der Radiologe, 1999. 3: S. M48-M49.
101. Lacquement, M.A., D. Mitchell, and A.B. Hollingsworth, Positive predictive value of the Breast Imaging Reporting and Data System. J Am Coll Surg, 1999. 189(1): S. 34-40.
102. Tasto, M., Automatische Mammographie-Auswertung: Erkennung von Mikrokalzifikationen. Biomedizinische Technik, 1975. 20: S. 273-274.
103. Shen, L., R.M. Rangayyan, and J.E.L. Desautels, Application of shape analysis to mammographic calcifications. IEEE Trans Med Imaging, 1994. 13: S. 263-274.
104. The ImageChecker M1000 System- Algorithm description. Manual R2, 1997.
105. Bick, U., Computer-assisted diagnosis in screening mammography. Radiologe, 1996. 36(1): S. 72-80.
106. Chakraborty, D. and L. Winter, Free-response methodology: alternate analysis and a new observer-performance experiment. Radiology, 1990. 174: S. 873-881.
107. Funovics, M., et al., Computer-assisted diagnosis in mammography: the R2 ImageChecker System in detection of spiculated lesions. Wien Med Wochenschr, 1998. 148(14): S. 321-4.
108. Biedermann, K. and J. Tuma, Ultrasound mammography. Schweiz Rundsch Med Prax, 2001. 90(18): S. 767-72.
109. Chen, S., et al., Sonographic differentiation of invasive and intraductal carcinomas of the breast. Br J Radiol, 2003. 76(909): S. 600-4.

110. Chen, D., et al., Use of the bootstrap technique with small training sets for computer-aided diagnosis in breast ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 2002. 28(7): S. 897-902.
111. Kuo, W., et al., Computer-aided diagnosis of breast tumors with different US systems. *Acad Radiol*, 2002. 9(7): S. 793-9.
112. Yarusso, L.M. and B. Chicago, Comparison of objective methods of scoring computer-detected microcalcification clusters in mammograms. *European Congress of Radiology*, 1998(325): S. 217.
113. Nakahara, H., et al., Computer-Aided Diagnosis (CAD) for Mammography: Preliminary Results. *Breast Cancer*, 1998. 5(4): S. 401-405.
114. Roehrig, J. and R.A. Castellino, The promise of computer aided detection in digital mammography. *Eur J Radiol*, 1999. 31(1): S. 35-9.
115. Doi K, et al., Computer aided diagnosis of breast cancer on mammograms. *Breast cancer*, 1997. 4(4): S. 228-233.
116. Obenauer S, et al., Digitale Vollfeldmammographie: Phantomstudie zur Detektio von Mikrokalk. *RöFo*, 2000. 172: S. 646-650.
117. Giger, M.L., et al., An "intelligent" workstation for computer-aided diagnosis. *Radiographics*, 1993. 13(3): S. 647-56.
118. Gavrielides MA, et al., Segmentation of suspicious clustered microcalcifications in mammograms. *Med Phys*, 2000. 27: S. 13-22.
119. Vyborny CJ, et al., Breast cancer: importance of spiculation in computer.aided detection. *Radiology*, 2000. 215:3: S. 703-707.
120. Nawano, S., et al., Computer-aided diagnosis in full digital mammography. *Invest Radiol*, 1999. 34(4): S. 310-6.
121. Sittek, H., et al., Computer-assisted evaluation of mammography images. Initial clinical experiences. *Radiologe*, 1997. 37(8): S. 610-6.
122. Compagnone G, et al., Performance assessment of mammographic diagnostic systems: evolution of methods and their application to a digital image study. *Radiol Med (Torino)*, 1999. 97:3: S. 179\_187.
123. Yu S and G. L, A CAD system for the automatic detection of clustered microcalcifications in digitized mammogram films. *IEEE Trans Med Imaging*, 2000. 19:2: S. 115-26.

124. Netsch, T. and H.O. Peitgen, Scale-space signatures for the detection of clustered microcalculations in digital mammograms. IEEE Trans Med Imaging, 1999. 18(9): S. 774-86.
125. Andersson, I., L. Janzon, and B.F. Sigfusson, Mammographic breast cancer screening--a randomized trial in Malmo, Sweden. Maturitas, 1985. 7(1): S. 21-9.
126. Bird, R.E., T.W. Wallace, and B.C. Yankaskas, Analysis of cancers missed at screening mammography. Radiology, 1992. 184(3): S. 613-7.
127. Warren Burhenne LJ, et al., Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. Radiology, 2000. 215(2): S. 554-62.
128. Fournier D, cost-benefit analysis in mammography screening. Radiologe, 1996. 36(4): S. 300-5.
129. Burhenne, L.J., H.J. Burhenne, and L. Kan, Screening mammography in British Columbia. Rontgenpraxis, 1993. 46(12): S. 367-70.
130. Tabar, L., et al., Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. Cancer, 1995. 75(10): S. 2507-17.

### **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Dr. med. A. Hochmuth, Dr. med. A. Malich, Prof. Dr. med. W.A. Kaiser,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, im Juni 2002

K a r s t e n   K o c h



## Lebenslauf

**Persönliches:** Karsten Koch  
 geboren am 12. September 1971 in Pößneck  
 ledig, keine Kinder  
 wohnhaft in D-07749 Jena, Hausbergstrasse 30

**Ausbildung:** 09/1978- 08/1988 Polytechnische Oberschule  
 09/1988- 08/1990 Gymnasium  
 07/1990 Abitur  
 11/1992- 03/2000 Medizinstudium an der Friedrich-Schiller- Universität Jena  
 12/1999 Medizin III. Staatsexamen

**Tätigkeiten:** 09/1990- 12/1991 Zivildienst im Kreiskrankenhaus  
 Pößneck, Innere Abteilung Ranis  
 01/1992- 10/1992 Rettungshelfer im Krankentransport/  
 Rettungsdienst im DRK Pößneck

**Ärztliche Tätigkeit:** seit 04/2000 HNO-Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena

**Promotion:** seit 09/1997 „Computerassistierte Diagnostik (CAD) in der Mammographie- Prospektive Studie zum Diagnostischen Potential im Vergleich zur Mammographie/ MR-Mammographie“ bei Professor Dr. med. W. A. Kaiser, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Jena, im Juni 2002

Karsten Koch

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank für das Gelingen meiner Arbeit gilt:

- Herrn Prof. Dr. Kaiser für die Vergabe des Themas dieser Promotion, für seine freundliche Unterstützung, insbesondere die großzügige Hilfe, die mir durch die uneingeschränkte Nutzung der technischen Geräte und der erforderlichen Materialien in einer Klinik zuteil wurde.
- Meinen unmittelbaren wissenschaftlichen Betreuern, Herrn Dr. Hochmuth und Herrn Dr. Malich, für Ihre Hilfsbereitschaft und große Geduld bei allen wissenschaftlichen Fragen und Diskussionen. Ihr Interesse und ihre Unterstützung trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.
- Herrn Prof. Dr. Schneider und den Mitarbeitern der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe für die gute Kooperation und die Möglichkeit der Einsicht von Krankenakten.
- Herrn Dr. Vollandt vom Institut für Medizinische Statistik für die Hilfestellung und Beratung bei der statistischen Auswertung.
- Den medizinisch-technischen Assistentinnen der Abteilung für Mammographie, insbesondere Frau Uhlmann, für ihre tatkräftige Unterstützung während der Erhebung und Auswertung der Studiendaten.
- Meinen Eltern und Freunden für das mir entgegen gebrachte Vertrauen sowie die geistige und moralische Unterstützung.

Karsten Koch